

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

DOCTORADO EN BIOMEDICINA Y FARMACIA



**PREVENCIÓN SECUNDARIA TRAS INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST: FACTORES DE
RIESGO Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA FALTA DE
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

PRESENTADA POR:

ANA MARÍA PADILLA LÓPEZ

DIRIGIDA POR:

MANUEL ALÓS ALMIÑANA

JOSÉ ESTEBAN PERIS RIBERA

Valencia, marzo 2018



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

El **Prof. Dr. Manuel Alós Almiñana**, Doctor en Farmacia y Profesor Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología de la Universitat de València. Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Valencia y el **Prof. Dr. José Esteban Peris Ribera**, Doctor en Farmacia y Catedrático del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología de la Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada **“Prevención secundaria tras infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: factores de riesgo y consecuencias clínicas de la falta de tratamiento farmacológico”**, elaborada por **D^a. Ana María Padilla López**, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne las condiciones y requerimientos necesarios para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.

Valencia, 1 de marzo del 2018

Fdo.: Prof. Dr. Manuel Alós Almiñana

Fdo.: Prof. Dr. José Esteban Peris Ribera

Para Amaia

Sí, pero los embriones no saben que mañana es sábado.

Rita Levi-Montalcini

Premio Nobel de Medicina 1986
Descubridora del *Nerve Growth Factor*

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Manuel Alós Almiñana y al Dr. José Esteban Peris Ribera, directores de esta tesis, por su estímulo y apoyo en la realización del trabajo, así como por la dedicación invertida y las provechosas críticas que han supuesto un aliciente de superación.

Al Dr. Juan Carlos Peñalver Cuesta, Jefe de Servicio de Cirugía Torácica del Instituto Valenciano de Oncología, por su inestimable colaboración en el análisis estadístico y, en concreto, en la elaboración de los distintos *scripts* para la aplicación del entorno R.

A la Dra. Nuria Mancheño Franch, patóloga del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, por su asesoramiento en la patogénesis de la aterosclerosis coronaria y su generosidad en la facilitación de las preparaciones histológicas.

También agradecer la ayuda de mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital General de Castellón, del Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca y del Hospital Clínico de Valencia.

Me gustaría acordarme de todas las personas que me han ayudado de una manera infinita a llegar hasta aquí, a Amparo, Alicia, Nieves, Jesús L., Maria, Manel, Matutano, Marina, Pepa, Enric, Vicent, y en especial a L'Escola La Masia, un punt d'inflexió a la meva vida.

Y por último, dar las gracias a las personas que más quiero.

A mis padres y mis abuelos, por ser mi estrella polar. Gracias por transmitirme esos genes almerienses cargados de integridad, pasión, sencillez y esfuerzo.

A Jesús, per recordar-me tots els dies que la vida val molt la pena.

A mi hermana Bea, por su empuje, su paciencia, su complicidad, su cariño. Sin ella, nada hubiera sido posible.

Y a nuestra pequeña Amaia, por todo.

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACA	Antagonistas del calcio
ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
ACV	Accidente cerebrovascular
ADPri	Adenosine diphosphate receptor inhibitors (Inhibidores del receptor de la adenosina difosfato)
AP	Arteriopatía periférica
ARAI	Antagonistas del receptor de la angiotensina II
ATC	Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system
AV	Aurículo-ventricular
AVAD	Años de vida ajustados a discapacidad
CI	Cardiopatía isquémica
CIE-9-MC	Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica
cHDL	High density lipoprotein cholesterol (Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad)
cLDL	Low density lipoprotein cholesterol (Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad)
DDD	Dosis diaria definida
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes mellitus
€	Euro
EC	Enfermedad coronaria
ECV	Enfermedad cardiovascular
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESC	European Society of Cardiology
FEV1	Forced expiratory volume in one second (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo)

FEVI	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
GAIA	Gestor de la Prestación Farmacéutica
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IC	Intervalo de confianza
ICP	Intervención coronaria percutánea
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
INE	Instituto Nacional de Estadística
IRR	Incidence rate ratio
iSRA	Inhibidores del sistema renina-angiotensina
LDL	Low density lipoprotein (Lipoproteínas de baja densidad)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
mg/dL	Milígramo por decilitro
mmHg	Milímetros de mercurio
MPR	Medication possession ratio (Tasa de posesión de la medicación)
OR	Odds ratio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDC	Proportion of days covered for filled prescription (Proporción de días cubiertos)
SCA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SIA	Sistema de Información Ambulatoria
SIP	Sistema de Información Poblacional
SNS	Sistema Nacional de Salud
TA	Tensión arterial

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Enfermedades cardiovasculares	3
Figura 2. Principales causas de muerte a nivel mundial, año 2015	4
Figura 3. Tasas brutas por 100.000 habitantes según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 y sexo, año 2016	5
Figura 4. Evolución desde 1980 a 2010 de las tasas de muerte por 100.000 habitantes por enfermedad coronaria en hombres y mujeres menores de 65 años, respectivamente	6
Figura 5. Mortalidad estandarizada por enfermedad coronaria y edad en España desde 1950 a 2010 y número de casos de síndrome coronario agudo, tendencia de 2005 a 2049 por grupos de edad y sexo en población española	8
Figura 6. Representación esquemática de la evolución de la placa de ateroma	17
Figura 7. Clasificación de los principales factores de riesgo cardiovascular	24
Figura 8. Comorbilidad asociada	97
Figura 9. Factores de riesgo cardiovascular	97
Figura 10. Tratamiento farmacológico previo al IAM. Principios activos	98
Figura 11. Tratamiento farmacológico previo al IAM. Grupos terapéuticos	98
Figura 12. Hallazgos clínicos durante el ingreso hospitalario	99
Figura 13. Procedimiento de revascularización coronaria	100
Figura 14. Prescripción farmacológica al alta hospitalaria. Principios activos	101
Figura 15. Prescripción farmacológica al alta hospitalaria. Grupos terapéuticos	101
Figura 16. Prescripción farmacológica real más justificada. Principios activos	103
Figura 17. Prescripción farmacológica real más justificada. Grupos terapéuticos	103
Figura 18. Prescripción y adherencia primaria. Principios activos	107
Figura 19. Prescripción y adherencia primaria. Grupos terapéuticos	107
Figura 20. Prescripción y adherencia primaria según año de ingreso. Principios activos	109

Figura 21. Prescripción y adherencia primaria según año de ingreso. Grupos terapéuticos	110
Figura 22. Prescripción y adherencia secundaria. Principios activos	111
Figura 23. Prescripción y adherencia secundaria. Grupos terapéuticos	111
Figura 24. Prescripción y adherencia secundaria según año de ingreso	112
Figura 25. Prescripción y adherencia secundaria. Evolución cronológica durante el primer año postIAM	114
Figura 26. Reingreso por ECV	115
Figura 27. Causa de muerte	116
Figura 28. Incidencia acumulativa. A: Mortalidad. B: Objetivo primario	118
Figura 29. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM según principio activo	128
Figura 30. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM según grupos terapéuticos	130
Figura 31. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM según principio activo	133
Figura 32. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM según grupos terapéuticos	135
Figura 33. Adherencia secundaria. Mortalidad según principio activo	138
Figura 34. Adherencia secundaria. Mortalidad según grupos terapéuticos	140
Figura 35. Adherencia secundaria. Objetivo primario según principio activo	143
Figura 36. Adherencia secundaria. Objetivo primario según grupos terapéuticos	145

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de los estudios PRIAMHO I, PRIAMHO II, MASCARA y DIOCLES	15
Tabla 2. Recomendaciones farmacológicas tras el alta y a largo plazo de la Sociedad Europea de Cardiología, del National Institute for Health and Care Excellence y de la American College of Cardiology Foundation/American Heart Association	41
Tabla 3. Prescripción farmacológica asociada al tratamiento de prevención secundaria. Artículos seleccionados (<i>por orden de fecha de estudio</i>)	47
Tabla 4. Adherencia primaria. Artículos seleccionados: características, resultados y factores condicionantes (<i>por orden de fecha de publicación</i>)	55
Tabla 5. Adherencia secundaria. Artículos seleccionados: características, resultados y factores condicionantes (<i>por orden de fecha de publicación</i>)	65
Tabla 6. Pacientes excluidos del estudio	95
Tabla 7. Ingresos por año	95
Tabla 8. Variables sociodemográficas	96
Tabla 9. Principios activos prescritos en el informe del alta hospitalaria	102
Tabla 10. Prescripción farmacológica. Antiagregantes	104
Tabla 11. Prescripción farmacológica. Betabloqueantes y ACA	104
Tabla 12. Prescripción farmacológica. IECA	105
Tabla 13. Prescripción farmacológica. ARAII	105
Tabla 14. Prescripción farmacológica. Estatinas	105
Tabla 15. Combinación de principios activos tras el alta hospitalaria	106
Tabla 16. Reingresos por ECV. Cronología	115
Tabla 17. Mortalidad por otra causa	116
Tabla 18. Mortalidad y objetivo primario. Cronología	117
Tabla 19. Mortalidad. Incidencia acumulativa	117
Tabla 20. Objetivo primario. Incidencia acumulativa	117
Tabla 21. Prescripción farmacológica. Análisis de regresión logística	119

Tabla 22. Prescripción farmacológica tras el alta hospitalaria. Factores condicionantes	120
Tabla 23. Adherencia primaria. Análisis de regresión logística	121
Tabla 24. Adherencia primaria. Factores condicionantes	122
Tabla 25. Adherencia secundaria. Análisis de regresión logística	123
Tabla 26. Adherencia secundaria. Factores condicionantes	124
Tabla 27. Prescripción farmacológica. Tendencia temporal. Odds ratio	125
Tabla 28. Adherencia primaria. Tendencia temporal. Odds ratio	126
Tabla 29. Adherencia secundaria. Tendencia temporal. Odds ratio	127
Tabla 30. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM. Principios activos	127
Tabla 31. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM. Principios activos. Hazard ratio	128
Tabla 32. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM. Grupos terapéuticos	129
Tabla 33. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM. Grupos terapéuticos. Comparación por pares	129
Tabla 34. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM. Grupos terapéuticos. Hazard ratio	129
Tabla 35. Mortalidad primer año postIAM. Factores pronósticos. Análisis univariante y multivariante	131
Tabla 36. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM. Principios activos	132
Tabla 37. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM. Principios activos. Hazard ratio	132
Tabla 38. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM. Grupos terapéuticos	134
Tabla 39. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM. Grupos terapéuticos. Comparación por pares	134
Tabla 40. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM. Grupos terapéuticos. Hazard ratio	134
Tabla 41. Objetivo primario primer año postIAM. Factores pronósticos. Análisis univariante y multivariante	136
Tabla 42. Adherencia secundaria. Mortalidad. Principios activos	137

Tabla 43. Adherencia secundaria. Mortalidad. Principios activos. Hazard ratio	137
Tabla 44. Adherencia secundaria. Mortalidad. Grupos terapéuticos	139
Tabla 45. Adherencia secundaria. Mortalidad. Grupos terapéuticos. Comparación por pares	139
Tabla 46. Adherencia secundaria. Mortalidad. Grupos terapéuticos. Hazard ratio	139
Tabla 47. Mortalidad postIAM. Factores pronósticos. Análisis univariante y multivariante	141
Tabla 48. Adherencia secundaria. Objetivo primario. Principios activos	142
Tabla 49. Adherencia secundaria. Objetivo primario. Principios activos. Hazard ratio	142
Tabla 50. Adherencia secundaria. Objetivo primario. Grupos terapéuticos	144
Tabla 51. Adherencia secundaria. Objetivo primario. Grupos terapéuticos. Comparación por pares	144
Tabla 52. Adherencia secundaria. Objetivo primario. Grupos terapéuticos. Hazard ratio	144
Tabla 53. Objetivo primario postIAM. Factores pronósticos. Análisis univariante y multivariante	146

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Motivación del estudio	3
1.2 Concepto y tipos de IAM	10
1.3 Arterioesclerosis y factores de riesgo cardiovascular asociados al IAM	16
1.3.1 Arterioesclerosis	16
1.3.2 Factores de riesgo cardiovascular	21
1.4 Tratamiento farmacológico del IAMCEST	25
1.4.1 Antiagregantes	27
1.4.2 Betabloqueantes y Antagonistas del calcio	31
1.4.3 Inhibidores del sistema renina-angiotensina	33
1.4.4 Estatinas	37
1.5 Prescripción farmacológica en el IAMCEST	43
1.6 Concepto de adherencia farmacológica	51
1.7 Adherencia farmacológica en el IAMCEST	52
1.7.1 Adherencia primaria	53
1.7.2 Adherencia secundaria	59
1.8 Factores que condicionan la adherencia en el IAMCEST	75
2. OBJETIVOS	77
3. PACIENTES Y MÉTODOS	81
3.1 Población analizada en el estudio	83
3.2 Variables analizadas	84
3.2.1 Variables sociodemográficas	84
3.2.2 Antecedentes clínicos	84
3.2.3 Tratamiento cardiológico previo al IAM	85
3.2.4 Hallazgos clínicos durante el ingreso hospitalario	85
3.2.5 Procedimiento de revascularización coronaria	85

3.2.6 Prescripción farmacológica	86
3.2.7 Dispensación farmacológica	86
3.2.8 Variables de adherencia	87
3.2.9 Variables de resultados en salud	88
3.3 Análisis estadístico	89
3.3.1 Estadística descriptiva	89
3.3.2 Estadística analítica	89
4. RESULTADOS	93
4.1 Población analizada en el estudio	95
4.2 Variables analizadas	96
4.2.1 Variables sociodemográficas	96
4.2.2 Antecedentes clínicos	96
4.2.3 Tratamiento farmacológico previo al IAM	98
4.2.4 Hallazgos clínicos durante el ingreso hospitalario	99
4.2.5 Procedimiento de revascularización coronaria	99
4.2.6 Prescripción farmacológica recomendada en el informe de alta hospitalaria	100
4.2.7 Prescripción farmacológica recomendada en el informe de alta hospitalaria justificada	102
4.2.8 Prescripción farmacológica tras el alta hospitalaria y adherencia primaria	104
4.2.9 Prescripción farmacológica y adherencia secundaria	110
4.2.10 Evolución clínica	115
4.2.11 Mortalidad y objetivo primario	117
4.3 Prescripción farmacológica y análisis comparativo con el resto de variables	118
4.4 Adherencia farmacológica y análisis comparativo con el resto de variables	120
4.4.1 Adherencia primaria	120
4.4.2 Adherencia secundaria	122
4.5 Prescripción y adherencia farmacológica. Tendencia temporal	124

4.5.1 Prescripción y adherencia primaria. Tendencia temporal	124
4.5.2 Prescripción y adherencia secundaria. Tendencia temporal	126
4.6 Adherencia primaria. Mortalidad y Objetivo primario	127
4.6.1 Adherencia primaria y mortalidad primer año postIAM	127
4.6.2 Adherencia primaria y objetivo primario primer año postIAM	132
4.7 Adherencia secundaria. Mortalidad y Objetivo primario	136
4.7.1 Adherencia secundaria y mortalidad	136
4.7.2 Adherencia secundaria y objetivo primario	142
5. DISCUSIÓN	147
6. CONCLUSIONES	167
7. BIBLIOGRAFÍA	171

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Motivación del estudio

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de entidades patológicas que constituyen un serio problema de salud a nivel mundial por ser la primera causa de mortalidad. Fig. 1.

Dentro de este grupo de enfermedades, la enfermedad coronaria (EC) y, en concreto, el síndrome coronario agudo (SCA) es el responsable del mayor número de defunciones, siendo el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) el más frecuente.

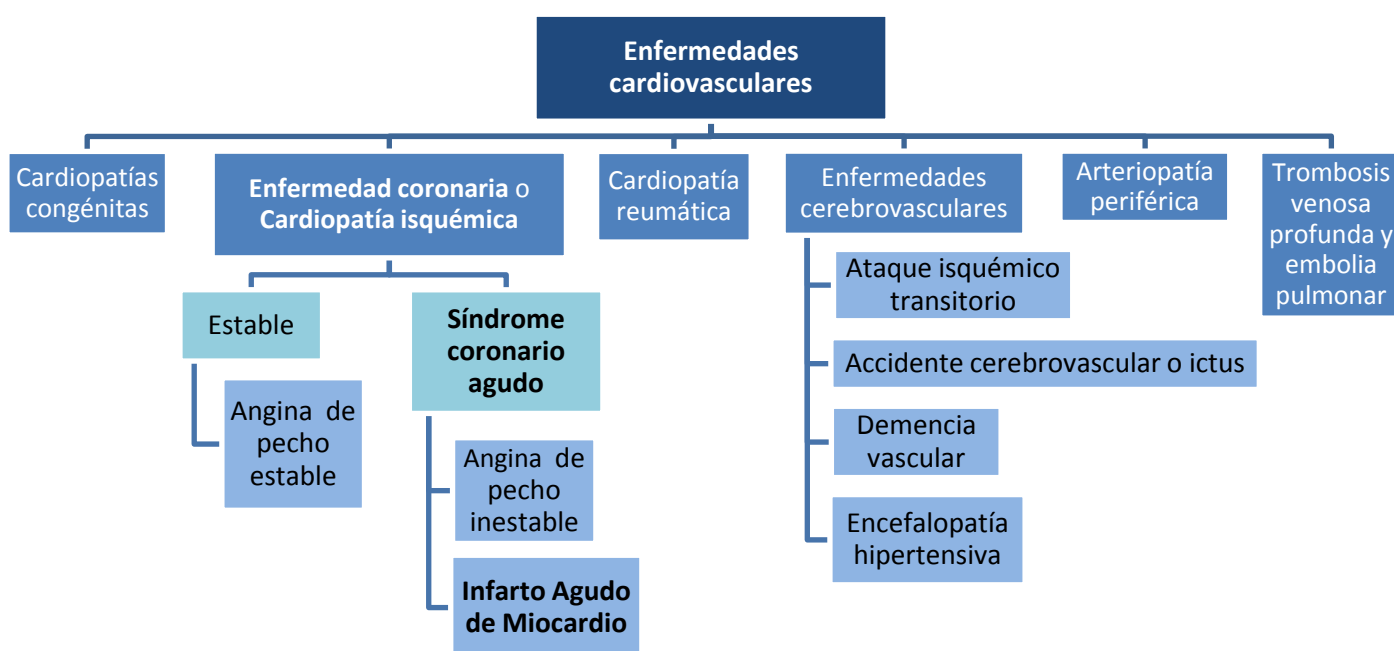


Figura 1. Enfermedades cardiovasculares.

Según la declaración de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ las principales causas de mortalidad en el mundo son la cardiopatía isquémica (CI) y el accidente cerebrovascular (ACV), que ocasionaron 15 millones de defunciones en 2015

y han sido las principales causas de mortalidad durante los últimos 15 años, por lo que las ECV se han convertido en una auténtica pandemia que no respeta fronteras. Fig. 2. En el continente europeo, según los últimos datos disponibles, aproximadamente cuatro millones de personas fallecen anualmente por ECV, lo que representa un 45% del total de la mortalidad².

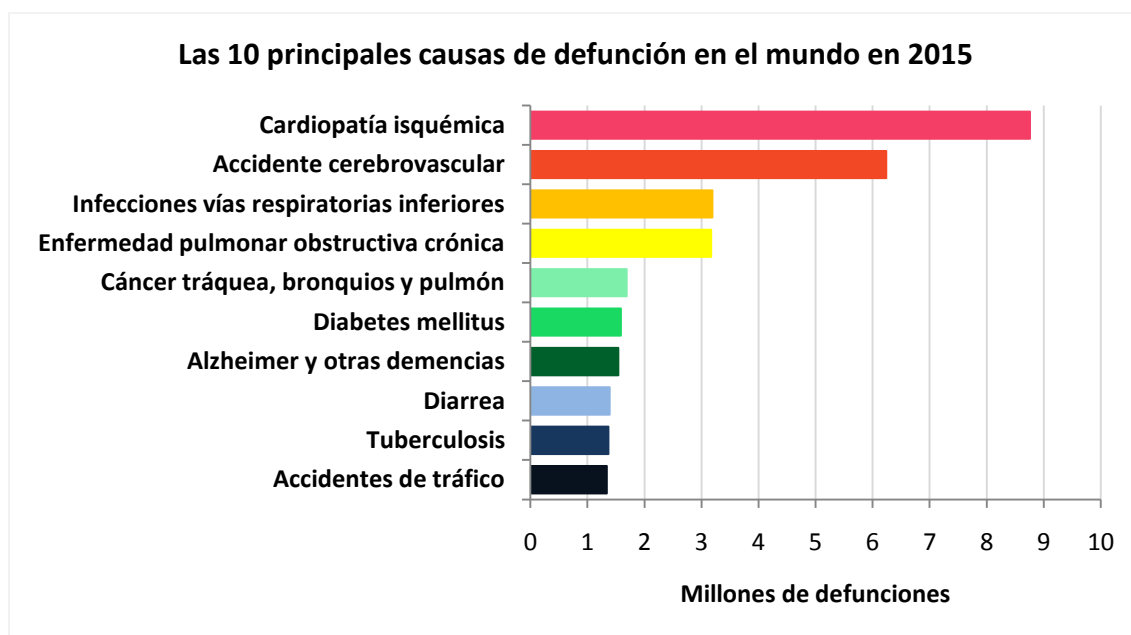


Figura 2. Principales causas de muerte a nivel mundial, año 2015 (adaptado de la OMS¹).

En nuestro país, las ECV son uno de los principales motivos de ingreso hospitalario, discapacidad y consumo de recursos sanitarios. Según datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE)³, en el año 2016 se mantuvo como la primera causa de muerte (257,9 fallecidos/100.000 habitantes) seguida del cáncer (243,1 fallecidos/100.000 habitantes) y de las enfermedades del sistema respiratorio (100,8 fallecidos/100.000 habitantes). Por sexo, las ECV fueron la primera causa de mortalidad femenina (272,7 muertes/100.000) y la segunda entre los varones (242,5 muertes/100.000). Fig. 3. Dentro del grupo de las ECV, la CI fue la más frecuente. En la Comunidad Valenciana también la tasa de mortalidad por ECV en ese año fue la primera, con 263,8 fallecidos/100.000 habitantes³.

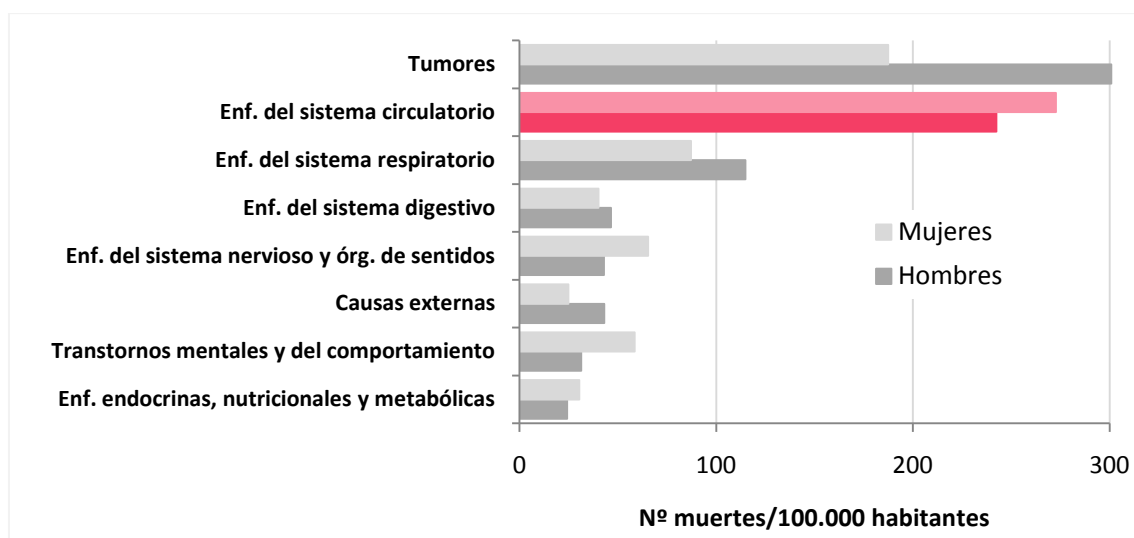
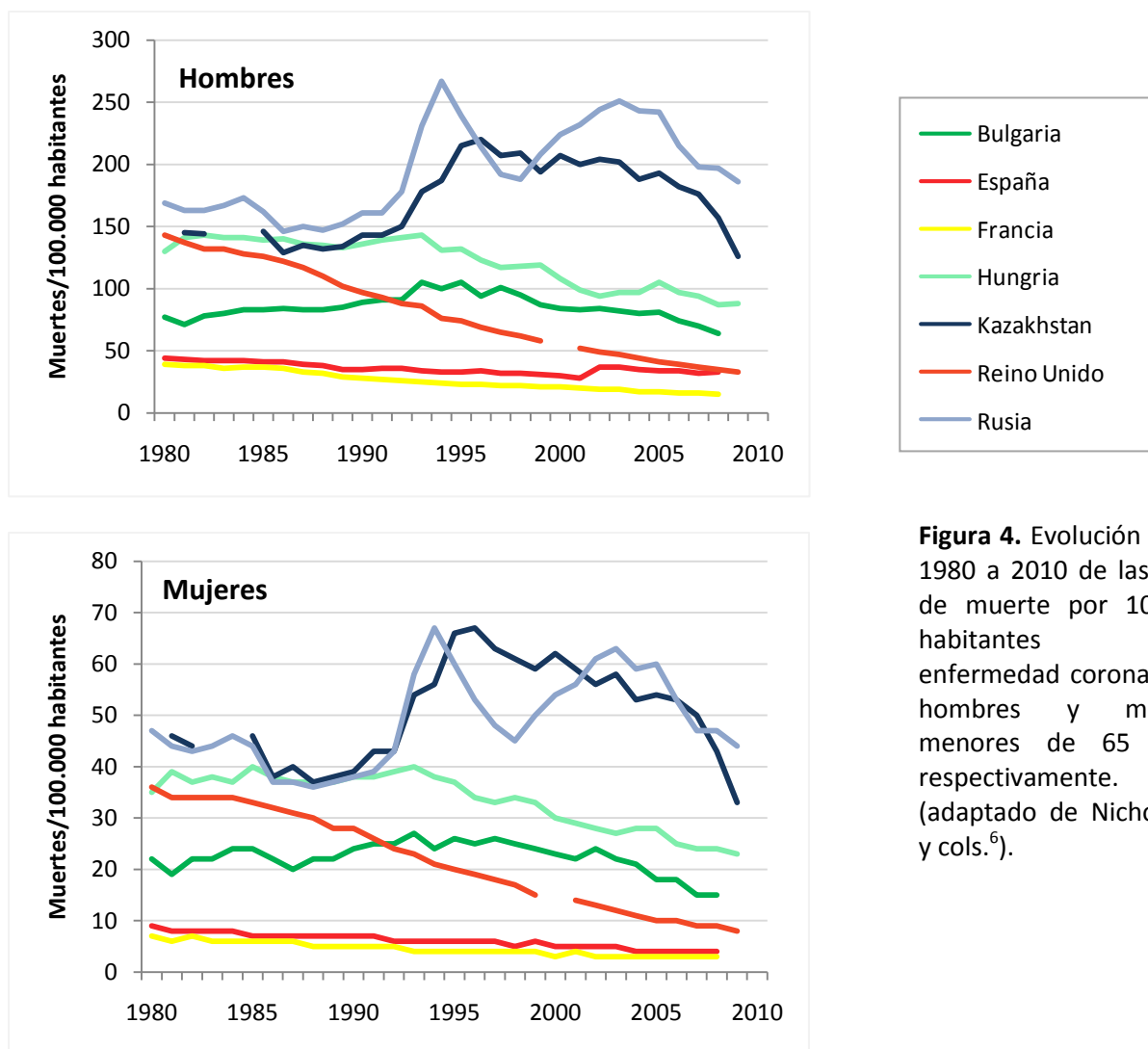


Figura 3. Tasas brutas por 100.000 habitantes según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 y sexo, año 2016 (adaptado del INE³).

Igualmente, según la encuesta de morbilidad hospitalaria publicada por el INE⁴, las ECV fueron la principal causa de hospitalización en 2015, un 15,1% del total de ingresos, por delante de las enfermedades del aparato digestivo, un 12,1%, y las enfermedades del aparato respiratorio, un 12,1%. En la mujer, si excluimos los episodios de embarazo, parto y puerperio, fueron la principal causa de ingreso hospitalario, un 11,1%, al igual que en el hombre, un 15,7%. En la Comunidad Valenciana, la mayor tasa de altas hospitalarias correspondió a las ECV⁴.

Se ha objetivado una reducción de la mortalidad por EC en los países desarrollados. En Estados Unidos ha disminuido un 38% entre 2003 y 2013⁵. En la Unión Europea, según datos de la European Heart Network and European Society of Cardiology⁶, entre 1980 y 2010 se ha reducido un 32% en hombres y un 30% en mujeres. Existen diferencias importantes en la tasa de mortalidad según los países analizados, siendo más alta en aquellos situados al norte, centro y este de Europa con 300-450 muertes/100.000 habitantes/año y más baja en los países del sur con 100-150 muertes/100.000 habitantes/año. Ésta se ha reducido a 100-200 muertes/100.000 habitantes/año y 50-100 muertes/100.00 habitantes/año, respectivamente, lo que se podría interpretar como el alcance de un límite ante la imposibilidad de eliminar la arterioesclerosis. Fig. 4. Ciertamente, las tasas de incidencia y de mortalidad por EC en el sur de Europa son un tercio de las observadas en el resto de Europa y en Estados

Unidos, a pesar de que la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) es similar. Esto refleja la denominada “paradoja mediterránea”^{7,8}, lo cual podría estar relacionado con la presencia de placas ateromatosas más estables en la población del sur de Europa⁹.



Acorde con estos datos, Flores-Mateo y cols.¹⁰ han destacado una disminución en nuestro país de la tasa de mortalidad ajustada por edad en EC de casi un 40% entre 1988 y 2005. Esto comportó un total de 8.530 fallecimientos menos en 2005 en comparación con el número esperado si las tasas de 1998 se hubieran mantenido

inalteradas (20.610 muertes esperadas menos 12.080 observadas). Este hecho se asoció con la aplicación de tratamientos médicos o quirúrgicos en un 47% y a la prevención y el control de los FRCV en el 51% de los casos. El manejo terapéutico en fase aguda y la prevención secundaria fueron los responsables de la disminución de la mortalidad, junto con la reducción del colesterol, la tensión arterial (TA) y el tabaquismo, en cuanto a los FRCV. Igualmente, se ha objetivado un descenso significativo en la mortalidad por SCA en nuestro país¹¹⁻¹³.

Con respecto a la incidencia de IAM, también se ha observado una disminución temporal. Como ejemplo, en Estados Unidos ha pasado de 274/100.000 habitantes/año en 1999 a 208/100.000 habitantes/año en 2008⁵.

Pese a estos resultados, las perspectivas no son muy halagüeñas. Ferreira y cols.¹⁴ han comunicado que, tanto la prevalencia como la morbilidad hospitalaria por SCA aumentarán en España en las próximas décadas por la disminución de la mortalidad, sobre todo, en el grupo de varones con una edad comprendida entre 35 y 64 años y también por el aumento de la población anciana, que sufrirán un 50% del total de eventos en el año 2049. Los dos factores, mayor edad media de la población y disminución de la mortalidad por SCA, condicionarán un aumento de la prevalencia y de la morbilidad hospitalaria de la CI, de forma que se estima que cada año aumentarán en unas 2.000 las personas ingresadas por IAM o angina, lo que generará una progresiva demanda asistencial con el consiguiente consumo de recursos¹⁵. El análisis de tendencias llevado a cabo por Dégano y cols.¹⁶ pone de manifiesto que el número de casos de SCA se reducirá ligeramente hasta llegar a 109.772 en 2021, pero aumentará a 175.751 en 2049 debido al envejecimiento de la población. Se prevé que, de 2013 a 2049, la población de individuos con una edad comprendida entre 25 y 74 años disminuirá en un 9%, mientras que los de edad superior a 75 años aumentarán en un 110%. Por tanto, se está produciendo un retraso en la edad de aparición o recurrencia del SCA, identificado como compresión de la EC. Fig. 5.

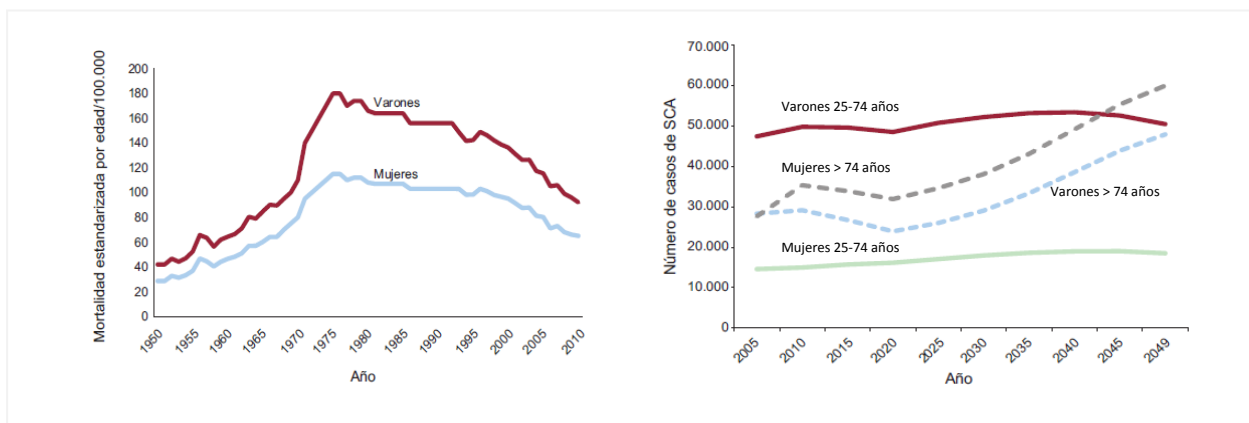


Figura 5. Mortalidad estandarizada por enfermedad coronaria y edad en España desde 1950 a 2010 y número de casos de síndrome coronario agudo, tendencia de 2005 a 2049 por grupos de edad y sexo en población española (tomado de Dégano IR. y cols.¹⁶).

Sin embargo, el SCA no es sólo un serio problema de salud, sino que, además, tiene un importante impacto socioeconómico¹⁷⁻¹⁹. En un reciente estudio llevado a cabo en la Comunidad Europea²⁰, las ECV comportaron un coste en el año 2015 de 210.000 millones de euros (€), el 53% en gasto sanitario, el 26% en pérdida de productividad y el 21% en gastos informales. Cuando se analizó exclusivamente la EC, el gasto se elevó a 60.000 millones de €, el 31,7% en gasto sanitario, el 33,3% en pérdida de productividad y el 31% en gasto informal. En nuestro país, el coste en la EC fue de 1.517 millones de €, el 2% del gasto en materia de salud, correspondiendo el 32%, 484 millones, al coste farmacéutico. El coste por pérdida de productividad debida a mortalidad se estimó en 623 millones de €, en 475 por morbilidad y en 1.906 por cuidados informales.

Los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) son un indicador de salud utilizado para medir la carga de enfermedad a nivel poblacional, proporcionando información conjunta de las consecuencias mortales y no mortales de las enfermedades, lesiones y factores de riesgo. Este indicador, que se interpreta como el número de años de vida sana perdidos, se ha utilizado tanto para describir la situación epidemiológica como para estimar el impacto poblacional de diferentes intervenciones. Génova Maleras y cols.²¹ comprobaron que en 2008 se perdieron en nuestro país por CI 4,7 AVAD/1.000 habitantes, 6,5 en varones y 2,8 en mujeres, lo que

representa el 4,2% de toda la carga de enfermedad y la tercera causa específica de pérdida de AVAD, tras la depresión y la demencia. Este mismo grupo ha publicado recientemente, también para el año 2008, una pérdida en nuestro país de 539.570 AVAD por SCA, angina estable e insuficiencia cardiaca isquémica. El 96% correspondía a años perdidos por muerte prematura y el 4% por discapacidad. De estos últimos, el 83% por insuficiencia cardiaca, el 15% por angina estable y el 2% por SCA, concluyendo que la CI continúa teniendo un gran impacto en la salud de nuestra población, sobre todo por mortalidad prematura²².

Tal y como establecen las guías de práctica clínica, la utilización combinada de antiagregantes plaquetarios, betabloqueantes o antagonistas del calcio (ACA), inhibidores del sistema renina-angiotensina (iSRA), bien inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), y estatinas²³⁻²⁸ reduce de manera significativa la morbilidad postIAM^{11-13,29-37}.

En este sentido, es importante señalar la estrecha relación existente entre la no adherencia terapéutica y el aumento de la morbilidad postIAM³⁸⁻⁵⁰. Aproximadamente un 50% de los pacientes abandonan tanto el tratamiento prescrito como los cambios propuestos en sus hábitos de vida. La adherencia subóptima a estos medicamentos es un problema generalizado, que socava la efectividad de los mismos y conlleva importantes implicaciones en la morbilidad y gasto sanitario en los pacientes que han sufrido un IAM⁵¹⁻⁶⁰.

Ante esta consideración, no es de extrañar la existencia de una gran preocupación por la correcta prescripción y adherencia al tratamiento una vez que el paciente recibe el alta hospitalaria, hecho esencial para minimizar el riesgo de reaparición de SCA, especialmente en el caso del IAM, dada la incidencia y la morbilidad asociadas. Esta falta de adherencia no es, exclusivamente, el resultado de una mala decisión por parte del paciente. Es un proceso complejo en el que están implicados múltiples factores que van desde actitudes atribuibles al propio paciente hasta el sistema de atención de salud, pasando por la relación médico-enfermo. Por ello, determinadas intervenciones que incluyen la educación y la modificación del comportamiento del paciente, una mejora en la comunicación

médico-paciente y una correcta política de salud, han sido puestas en marcha con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento en estos enfermos^{53-55,58,60}.

En este contexto, el presente estudio pretende conocer el grado de prescripción y adherencia farmacológica, así como los factores que dificultan la toma correcta de medicación en la prevención secundaria en un grupo de pacientes que han sufrido un primer episodio de IAM, con elevación del segmento ST (IAMCEST) tipo 1, asociado a la presencia de arterioesclerosis y su impacto en la morbilidad y mortalidad del paciente tras el alta. El conocimiento de los factores de riesgo permitirá una intervención precoz para minimizar su impacto en relación a los resultados clínicos.

1.2 Concepto y tipos de IAM

El IAM se define, según el Tercer Grupo de Trabajo Global sobre el IAM⁶¹, como la muerte de células miocárdicas debido a una isquemia prolongada. La muerte celular se produce a partir de los 20 minutos de isquemia, alcanzando una necrosis completa tras 2-4 horas y va asociada a un aumento y posterior disminución en los niveles de troponinas sanguíneas. Existen cinco tipos según las diferencias patológicas, clínicas y pronósticas:

IAM espontáneo (IAM tipo 1)

En la mayoría de casos se asocia a una rotura, ulceración, fisura, erosión o disección de una placa de ateroma, con la consecuente formación de un trombo intraluminal a nivel de las arterias coronarias, con reducción del flujo sanguíneo o formación de una embolia plaquetaria y posterior necrosis miocítica. También puede darse el caso de la existencia de lesiones coronarias no obstructivas o no detectables por angiografía, como sería el caso de la ectasia coronaria, el síndrome de *tako-tsubo* o la disección coronaria espontánea.

IAM secundario a un desequilibrio isquémico (IAM tipo 2)

Se produce por un desbalance entre la demanda de oxígeno y su aporte a través del flujo sanguíneo, caso, por ejemplo, de miocardiopatía hipertrófica, anemia severa, vasoespasmo coronario, insuficiencia respiratoria, etc.

Muerte súbita debida a IAM (IAM tipo 3)

Pacientes que presentan síntomas compatibles con isquemia cardiaca pero que ha sido imposible la determinación de enzimas.

IAM asociado a procedimientos de revascularización (IAM tipo 4)

Se puede producir durante la intervención coronaria percutánea (ICP), tipo 4a, o por trombosis del stent una vez finalizada la intervención, tipo 4b.

IAM relacionado con la cirugía de revascularización aortocoronaria (IAM tipo 5)

La CI aguda asociada a la rotura o erosión de la placa aterosclerótica, IAM tipo 1, es la más frecuente y comporta un importante riesgo de aparición de nuevos episodios agudos y de muerte prematura⁶². Pese a ello, los pacientes sin lesiones obstructivas ateroscleróticas pueden suponer hasta un tercio de los SCA⁶³.

Como clasificación diagnóstica en base al electrocardiograma, el IAM a su vez se puede dividir en IAM con elevación persistente (> 20 minutos) del segmento ST ≥ 1 mm en dos derivaciones contiguas (IAMCEST), que refleja una oclusión coronaria aguda total²⁷, o sin elevación persistente del segmento ST (IAMSEST), por una depresión persistente o transitoria del segmento ST o una inversión transitoria de las ondas T, ondas T planas, seudonormalización de las ondas T o ausencia de cambios en el ECG cuando se presentan los síntomas, todo ello consecuencia de una oclusión incompleta o de un flujo distal debido a circulación colateral^{28,62}. En caso de IAM con elevación transitoria del segmento ST, se incluye en el grupo de IAMSEST⁶⁴. Ambas clasificaciones van a condicionar la letalidad, riesgo de complicaciones y abordaje terapéutico, tanto agudo como crónico.

La mayoría de estudios donde se compara la incidencia de los diferentes tipos de IAM, viene reflejada según la presencia o ausencia de elevación del segmento ST, siendo más frecuente el IAMSEST frente al IAMCEST. En la pasada década, la incidencia de IAMCEST varió según los registros consultados entre un 22,9% y un 47%^{34,65-67}. Esta variación depende en buena medida de la población sometida a estudio, del diseño del

mismo o, incluso, del ámbito geográfico. Widimsky y cols.⁶⁸ han comprobado, en un amplio estudio que recoge la experiencia de 30 países europeos, que la incidencia de IAMCEST varía entre 44 y 142/100.000 habitantes/año, siendo en nuestro país de 89/100.000 habitantes/año.

En España, cuando la estimación se refiere al SCA, en base a los resultados del estudio MASCARA¹¹ realizado entre septiembre de 2004 y junio de 2005 a partir de los registros de 50 hospitales españoles, el SCA sin elevación de ST (SCASEST) constituye el principal diagnóstico de ingreso. De un total de 7.923 pacientes incluidos en el análisis basal, un 55,9% presentó un SCASEST mientras que un 38,3% fue diagnosticado de SCA con elevación de ST (SCACEST) y el 6% de SCA inclasificable. Otro estudio posterior llevado a cabo entre enero y junio de 2012 en 44 hospitales españoles, el registro DIOCLES¹³, donde se reclutaron 2.557 pacientes ingresados con sospecha de SCA con unas características poblacionales comparables, presentó un perfil de incidencia similar, 30,8% SCACEST, 62,7% SCASEST y un 6,5% SCA inclasificable. Ambos estudios no permiten conocer diferencias entre IAMCEST y IAMSEST, porque el SCASEST engloba tanto datos de IAMSEST como de angina inestable.

El descenso de la mortalidad en la EC es, en buena medida, el reflejo del cambio de presentación del IAM⁵. Ciertamente, se ha objetivado una reducción de la proporción de pacientes con diagnóstico de SCACEST en los últimos años. Yeh y cols.⁶⁷ han observado una caída en la incidencia de IAMCEST de 133/100.000 habitantes/año en 1999 a 50/100.000 habitantes/año en 2008. McManus y cols.³⁴ también observaron una disminución progresiva en la incidencia de IAMCEST entre 1997 y 2005, de 121 a 77/100.000/año, mientras que el IAMSEST aumentó ligeramente de 126 a 132/100.000/año. La incidencia de IAMCEST parece ir reduciéndose, mientras que hay un aumento paralelo en la incidencia de IAMSEST o estabilización, dependiendo de los estudios, según se utilice la troponina o la isoenzima MB de la creatincinasa como criterio diagnóstico¹⁴. El único análisis de este tipo llevado a cabo en nuestro país por Vázquez y cols.⁶⁹, en el que se analizó la diferencia en la incidencia de hospitalizaciones por IAMCEST en los últimos 20 años, desde 1991-1993 a 2009-2010, objetivaron una reducción anual en la incidencia de 48,2 a 29,6/100.000 habitantes. Esta reducción en la incidencia de IAMCEST, debida principalmente a la prevención primaria, sumado a la

mayor presencia de SCASEST en pacientes con edades más avanzadas, con una mayor afectación coronaria secundaria a un envejecimiento esperado de la población, se traducirá en un aumento en el porcentaje de pacientes con SCASEST en las próximas décadas^{14,16}.

La evolución después de un IAM depende de múltiples factores del paciente como la edad, el estado físico, IAM previo, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), tabaquismo, insuficiencia cardíaca, tiempo de inicio del tratamiento, arritmias ventriculares, función ventricular izquierda o isquemia residual miocárdica, entre otros⁷⁰. La mortalidad hospitalaria, a diferencia de la incidencia, es más elevada en pacientes con IAMCEST que entre los SCASEST, pero a los 6 meses las tasas de mortalidad son muy similares en las dos condiciones, probablemente como consecuencia de las diferencias en los perfiles de los pacientes, ya que los enfermos con SCASEST tienden a ser de más edad y con más comorbilidad asociada, especialmente, DM e insuficiencia renal⁶².

En el citado estudio MASCARA¹¹, la mortalidad hospitalaria registrada para el SCA fue del 5,7%, con una tasa superior para el SCACEST, 7,6%, respecto al SCASEST, 3,9%, y 8,8% para el SCA inclasificable. En este mismo estudio se observa una supervivencia a los 6 meses para el SCASEST y el SCACEST semejantes, 90,3% y 88,2% respectivamente, y superiores significativamente a la del SCA inclasificable, 83,9%. Con respecto a la supervivencia libre de reingresos por SCA, en el SCASEST y el SCACEST también se alcanzaron tasas similares, 87,2% y 86,4% respectivamente, mientras que en el SCA inclasificable fue menor, 75,2%.

En relación al SCACEST, Arós y cols.¹², mediante el análisis de los registros PRIAMHO I⁷¹ y II⁷², y MASCARA¹¹, han comprobado una reducción en la mortalidad a corto y medio plazo en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos coronarios, entre 1995 y 2005. En esta última fecha los pacientes presentaron una mortalidad significativamente menor tanto a los 28 días como a los 6 meses. Las variables asociadas con una menor mortalidad fueron: reperfusión coronaria y uso en la unidad coronaria de antitrombóticos, betabloqueantes e iSRA y la prescripción al alta de antiagregantes, betabloqueantes e hipolipemiantes.

En cuanto al registro DIOCLES¹³, la mortalidad en el SCA fue del 4,1% durante el ingreso hospitalario y del 3,8% a los 6 meses, inferior a la del registro MASCARA¹¹, y paralela a un aumento del uso de la reperfusión en el SCACEST, la coronariografía y la revascularización en el SCASEST y los tratamientos de prevención secundaria al alta. En cuanto a los diferentes tipos de SCA se mantiene el patrón del estudio MASCARA¹¹. El SCACEST presenta una mayor mortalidad hospitalaria, con un 6,6%, respecto al SCASEST, 2,4%. En el SCA inclasificable fue del 7,8%. A los 30 días fue del 8%, 3,2% y 8,1%, respectivamente. La supervivencia a los 6 meses fue superior al 90% en el caso del SCACEST y SCASEST, a diferencia del SCA inclasificable que fue significativamente menor.

La mortalidad en el SCACEST sigue siendo importante, lo que justifica los esfuerzos continuos por mejorar la calidad de la atención, la adherencia a las guías terapéuticas y la investigación. Se trata de un perfil de paciente más joven, con menor comorbilidad y con una mayor posibilidad de mejora asociada a las diferentes intervenciones.

En la Tabla 1 se recogen los datos más relevantes de los estudios PRIAMHO I^{12,71}, PRIAMHO II^{12,72}, MASCARA^{11,12} y DIOCLES¹³.

Tabla 1. Resultados de los estudios PRIAMHO I^{12,71}, PRIAMHO II^{12,72}, MASCARA^{11,12} y DIOCLES¹³

	PRIAMHO I	PRIAMHO II	MASCARA	DIOCLES
Número de pacientes				
SCA	5.242	6.221	7.923	2.557
SCACEST	3.516 (67,1%)	4.080 (65,6%)	3.033 (38,3%)	788 (30,8%)
SCASEST			4.432 (55,9%)	1.062 (41,5%)
Edad media				
SCA	64,4 ± 12,2	65,4 ± 12,8		
SCACEST	63,8 ± 12,3	64,4 ± 13,1	68,2 ± 13,7	65 [53-76]
SCASEST			69 ± 11,8	68 [58-77]
Mortalidad intrahospitalaria				
SCA	10,9%	9,6%	5,7%	4,1%
SCACEST	9,5%	10,3%	7,6%	6,6%
SCASEST			3,9%	2,4%
Mortalidad 28 días/30 días (DIOCLES)				
SCA	14,0%	11,4%		4,8%
SCACEST	12,6%	12,3%	6%	8%
SCASEST				3,2%
Mortalidad 6 meses				
SCA				
SCACEST	15,3%	14,6%	11,8%	< 10%
SCASEST			9,7%	< 10%
Supervivencia libre de reingresos				
SCA				
SCACEST			86,4%	> 90%
SCASEST			87,2%	80-90%
Tratamientos ingreso/alta SCACEST				
Coronariografía	8,8%	30,5%	65,3%	84%
Reperusión	41,8%	71,6%	68%	85,7%
Prevención farmacológica secundaria		44,9-84,3%	58,8-83%	79,3-97,3%

SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

1.3 Arterioesclerosis y factores de riesgo cardiovascular asociados al IAM

1.3.1 Arterioesclerosis

Es una compleja enfermedad de la pared arterial, especialmente de las arterias coronarias, cerebrales y periféricas inferiores, siendo la base etiológica de la mayor parte de los episodios cardiovasculares, entre los que se incluye la CI. La fisura o rotura de una placa aterosclerótica en la luz arterial, de manera espontánea o inducida, con la consiguiente formación de un trombo, es fundamental para el desarrollo de los síndromes isquémicos agudos⁷³. La arterioesclerosis tiene una etiología multifactorial y se desencadena por factores tanto sistémicos como locales, que provocan un deterioro de la función vascular^{74,75}. La disfunción endotelial es el primer paso para el desarrollo de la arterioesclerosis. Ante elevadas concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se produce una alteración de la permeabilidad del endotelio vascular, principalmente, por una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico endotelial, molécula inhibidora de la agregación plaquetaria, con elevada actividad vasodilatadora y una importante función antiinflamatoria, que inhibe la proliferación de las células musculares lisas y favorece la reparación de las células endoteliales. El cLDL se acumula en la íntima e interacciona con los componentes de la matriz extracelular, generando un cLDL modificado que favorece el reclutamiento, la adhesión y la trans migración de monocitos en la pared vascular y el paso a la íntima. Estos monocitos infiltrados en la íntima arterial se diferencian en macrófagos e internalizan el cLDL modificado, pasando a cLDL agregado y dando lugar a las células espumosas, que son uno de los constituyentes celulares característicos en la lesiones ateroscleróticas. Las células espumosas elaboran numerosos mediadores proinflamatorios que promueven el crecimiento de la placa. Paralelamente a este proceso, las células musculares lisas, migran de la media a la íntima vascular atraídas por agentes quimiotácticos e incrementan la síntesis de matriz extracelular. En presencia del cLDL agregado, las células musculares lisas sobreexpresan receptores que facilitan la internalización de cLDL y la transformación de las células en espumosas.

En cualquier momento de la evolución de la placa puede tener lugar una complicación que provoca la formación de un trombo en la superficie endovascular. En el 75% de los casos es debida a la rotura de la cápsula fibrosa y en el 25% a una erosión superficial de la íntima. El tejido subendotelial, altamente trombogénico, entra en contacto con la sangre desencadenándose la cascada de la coagulación. Se forma así un trombo intraluminal que produce un accidente vascular agudo (IAM, ictus cerebral, etc.) si ocupa toda la luz vascular.

Las plaquetas también juegan un papel importante en la formación de la placa aterosclerótica^{74,75}. La unión del cLDL a la superficie plaquetaria induce la activación, el cambio de forma y la agregación de las mismas, lo que contribuye a la formación de trombos, especialmente tras la rotura de una placa. Entre los mecanismos moleculares de activación plaquetaria en las etapas iniciales de la lesión aterosclerótica, se encuentra la generación elevada de especies reactivas de oxígeno por la presencia de FRCV, como la HTA, la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la DM, que provocan un mayor número de plaquetas activas circulantes. Posteriormente, la rotura de la placa expone componentes de la matriz vascular al torrente circulatorio que favorecen la interacción entre plaqueta y pared vascular. Fig. 6 e Imagen 1, 2 y 3.

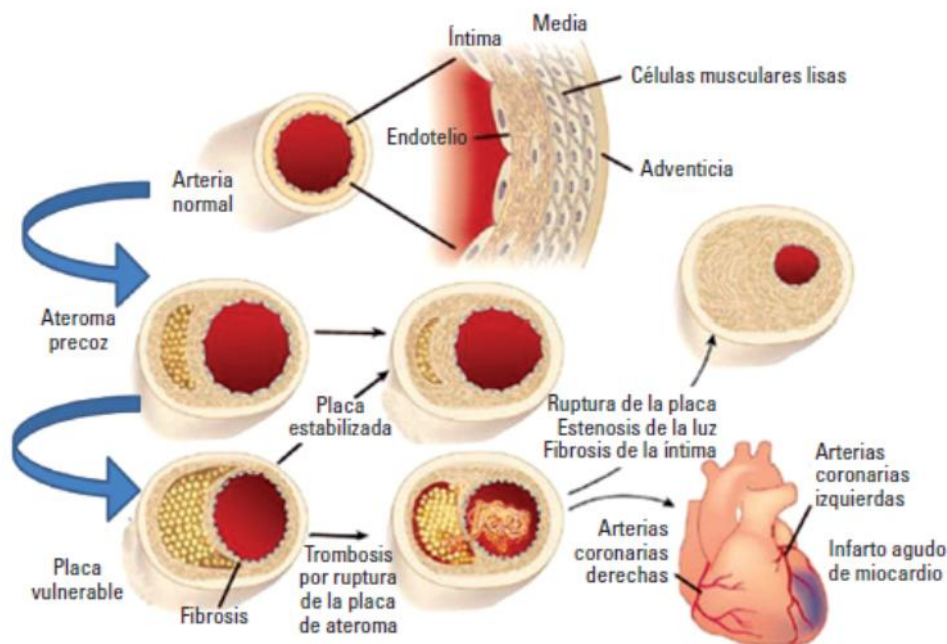
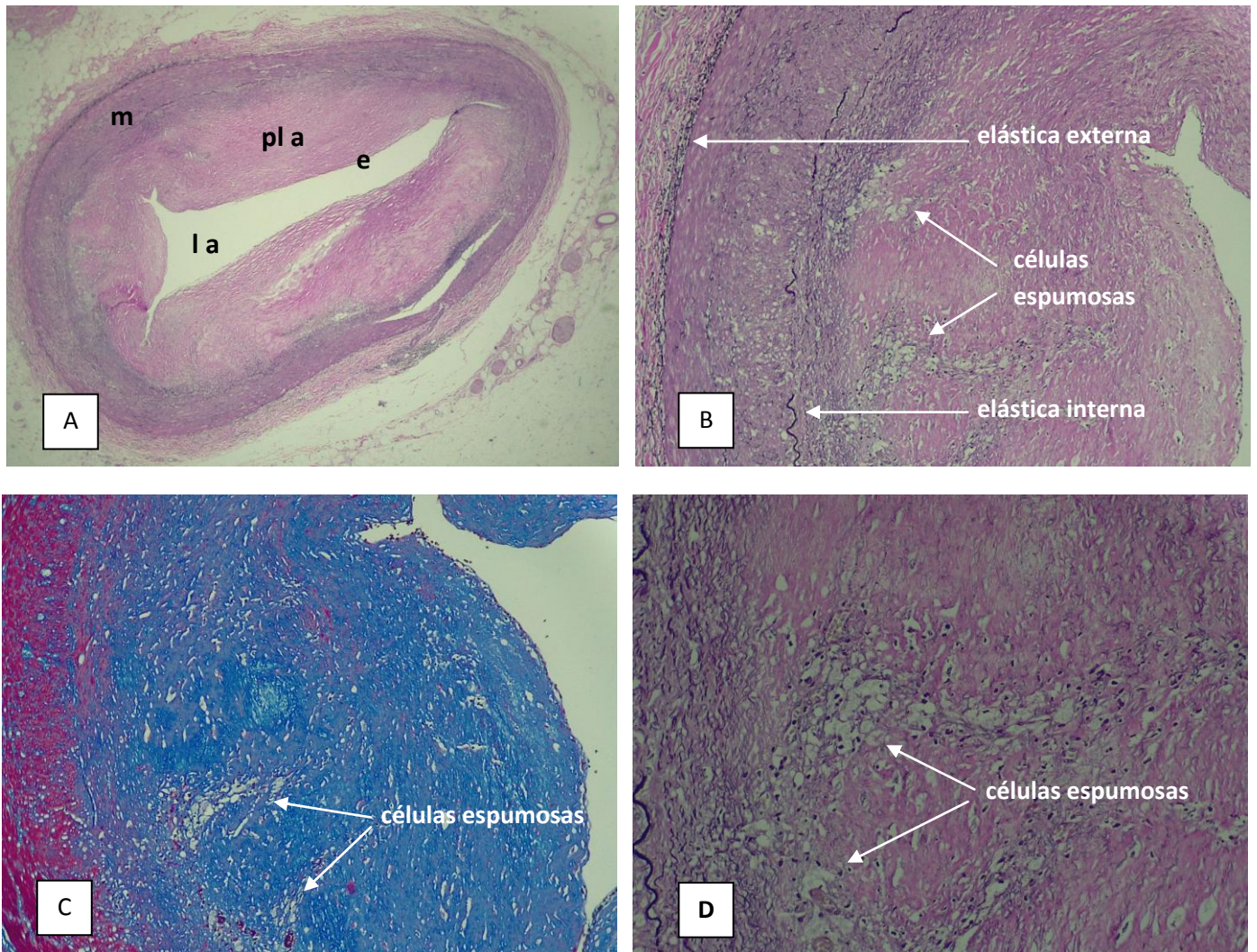


Figura 6. Representación esquemática de la evolución de la placa de ateroma. (tomado de Bayod C. y cols.⁷⁵).



e: endotelio; la: luz arterial; m: muscular; pla: placa ateroma.

Imagen 1. Arteria coronaria con lesiones de arterioesclerosis. Sección completa objetivándose disminución del calibre luminal por marcado engrosamiento fibroso de la íntima, **A** (Elástica de Van Gieson 40X). Detalle de zonas de ateroma con parcial destrucción de capa elástica interna, **B** (Elástica de Van Gieson 200X). Abundante depósito de colágeno, teñido de azul intenso y presencia de células espumosas, **C** (Tricrómico de Masson 200X). Presencia de células espumosas en el seno de la matriz colágena, **D** (Elástica de Van Gieson 400X).

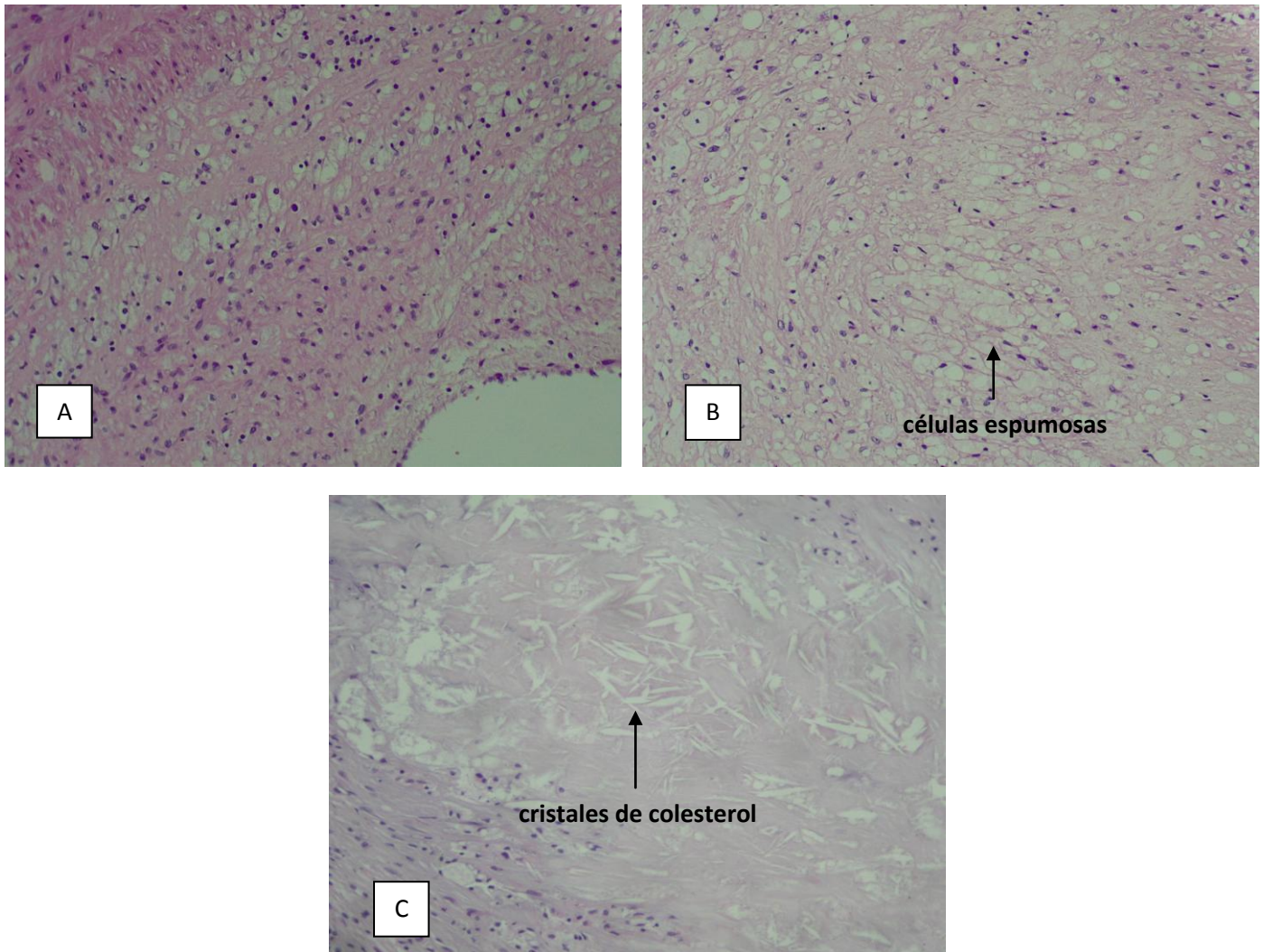
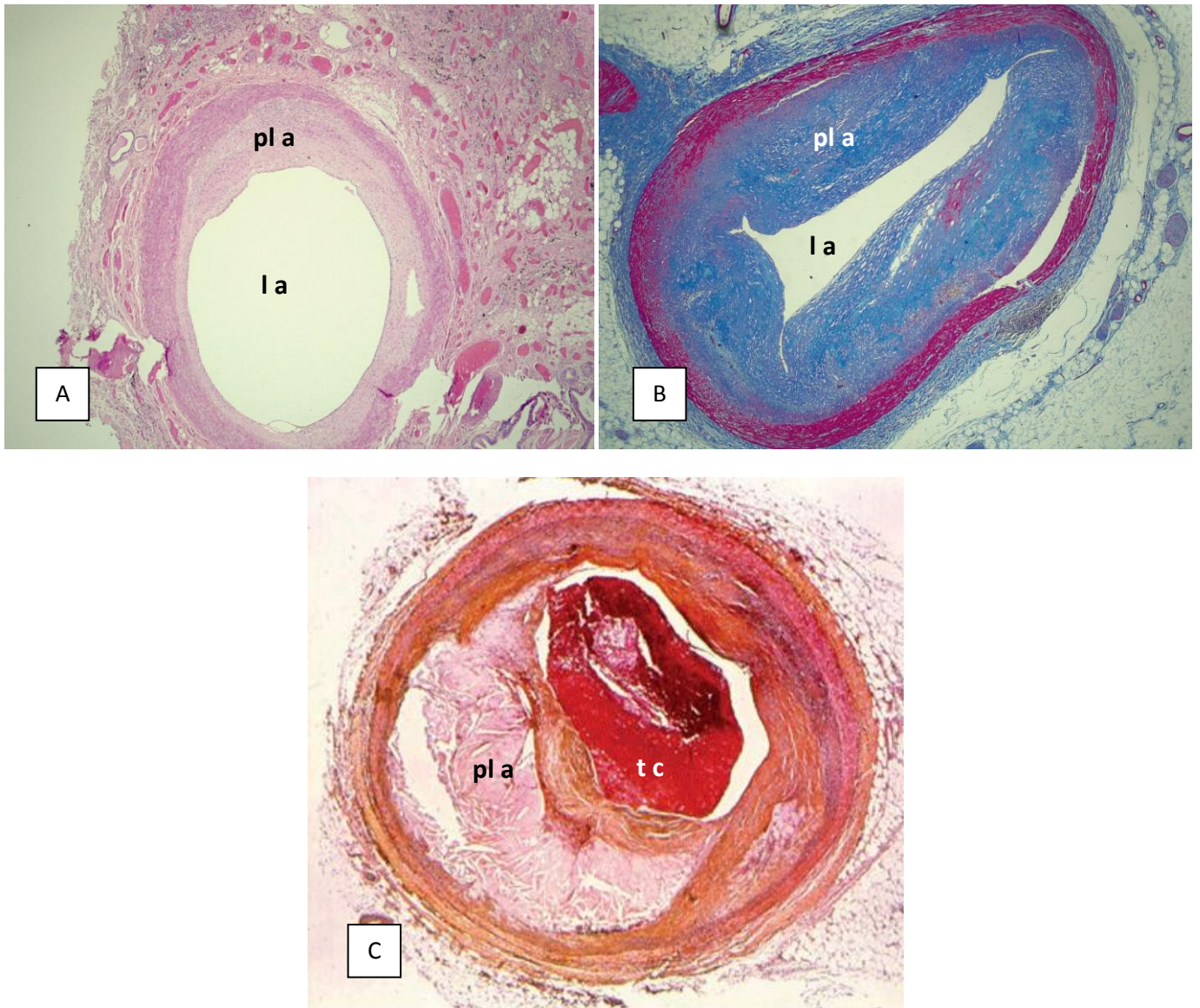


Imagen 2. Detalle de una placa de ateroma con una matriz de tejido conjuntivo, fibroblastos reactivos y presencia de abundantes células espumosas, **A** y **B** (Hematoxilina-Eosina 200X y 400X) y cristales de colesterol, **C** (Hematoxilina-Eosina 400X).



l a: luz arterial; pl a: placa de ateroma; t c: trombosis coronaria.

Imagen 3. Arterioesclerosis coronaria fibrosa estenosante en diferentes estadios. Estenosis leve, **A** (Hematoxilina-Eosina 40X). Estenosis severa, **B** (Tricrómico de Masson 40X). Obstrucción coronaria por trombo intraluminal secundario a rotura de la placa ateromatosa, **C** (Hematoxilina-Eosina 40X).

La arterioesclerosis es una enfermedad sistémica por lo que la existencia de lesiones en diferentes territorios vasculares aumenta el riesgo de episodios cardiovasculares y la mortalidad. El estudio REACH⁷⁶ ha puesto de manifiesto que si hay más de un territorio vascular afectado, el número de eventos cardiovasculares

aumentaba del 25,5% al 40,5% y la mortalidad cardiovascular del 4,7% al 8,8%. En cuanto a la expectativa de vida, ya en 1993 el Framingham Heart Study⁷⁷ la estimó en 14 años después de un IAM, en nueve después de un ACV y en 16 después de una arteriopatía periférica (AP).

Se han descrito resultados similares en España en pacientes que han sufrido un IAM. Ferreira-González y cols.⁷⁸, analizando la población incluida en el estudio MASCARA¹¹, comprobaron que la mortalidad hospitalaria y a los seis meses fue significativamente mayor en pacientes con antecedentes de AP o ACV. Según Lahoz y cols.⁷⁹, cuando se combinan varios de estos eventos, la expectativa de vida se reduce a cuatro años en los pacientes con un ACV previo y que tienen un segundo ACV o un IAM, a 1,5 años en los pacientes con AP y que presentan un IAM o un ACV, y a menos de cinco meses aquellos con un IAM y que tienen un segundo IAM o un ACV.

1.3.2 Factores de riesgo cardiovascular

Los FRCV pueden ser clasificados como causales, condicionales y predisponentes⁷⁹. Fig. 7. Entre los primeros se hallan los de mayor prevalencia en nuestra sociedad y que presentan una asociación más vinculante con el desarrollo de la arterioesclerosis y con la EC: la HTA, la DM, la dislipemia, un nivel bajo de cHDL, la edad avanzada y el tabaquismo, que actúan con independencia unos de otros y cuyos efectos son sumatorios.

Existe una demostrada asociación entre HTA y CI, de manera que una reducción de la TA en pacientes hipertensos se asocia a una reducción del riesgo. Incluso se ha observado que la presencia de niveles normales-altos (130-139 mmHg sistólica y/o 85-89 mmHg diastólica) suponen un mayor riesgo de CI que niveles óptimos de TA (< 120 mmHg sistólica y/o < 80 mmHg diastólica)⁸⁰. Aunque la HTA tiene un papel incierto en la arterioesclerosis, podría dañar el endotelio vascular y aumentar su permeabilidad, así como estimular la proliferación de las células musculares lisas o inducir la rotura de la placa⁷⁹.

Así mismo, existe una fuerte asociación continua y gradual entre las cifras de colesterol total y de cLDL con el riesgo de CI, por ser uno de los responsables de la

placa aterosclerótica⁸¹. Una reducción en ambos tipos de colesterol disminuye los eventos coronarios y la mortalidad tanto en prevención primaria como en secundaria. Una reducción del 10% en el colesterol sérico produce una disminución del riesgo de CI de un 50% a la edad de 40 años, del 40% a los 50 años, del 30% a los 60 años y del 20% a los 70 años⁸². El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) también juega un papel importante. Un aumento de 1 mg/dL en la concentración de cHDL se asocia a una disminución del riesgo coronario de un 2% en el hombre y un 3% en la mujer⁸³. El papel de los triglicéridos como factor de riesgo independiente de CI aún no está claramente definido⁸¹.

La DM también aumenta la presencia de CI entre dos y cuatro veces, con un aumento mayor en la mujer que en el hombre, y la intolerancia a la glucosa se asocia también a un aumento de 1,5 veces en el riesgo de aparición de ECV⁸¹. La DM favorece la aterotrombosis por distintos mecanismos, como un perfil lipídico desfavorable (elevación de los triglicéridos, descenso del cHDL, partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, presencia de LDL modificadas), así como hiperinsulinismo, hipercoagulabilidad y aumento de marcadores inflamatorios⁷⁹.

El tabaco favorece la aterotrombosis mediante la lesión del endotelio por el monóxido de carbono circulante, el aumento del fibrinógeno y del factor VII, el aumento de la adherencia y la agregabilidad de las plaquetas, el aumento de la oxidación de las LDL y por el descenso de la concentración de cHDL⁷⁹. El tabaquismo también presenta una clara asociación dosis-dependiente con la CI⁸¹. La persistencia en el hábito tabáquico tras un IAM se asocia con un riesgo triple de padecer otro infarto respecto a los pacientes que dejan de fumar⁸⁴. Cuando se abandona, el riesgo de EC se reduce un 50% durante el primer año y se aproxima al de los no fumadores a los dos años⁷⁹.

Los FRCV condicionales, triglicéridos séricos elevados, LDL pequeñas y densas, homocisteína sérica elevada, lipoproteína (a) elevada, factores protrombóticos elevados (fibrinógeno), marcadores de inflamación elevados (proteína C reactiva), etc., se asocian a un mayor riesgo de CI, aunque no está del todo probada su relación por presentar un menor poder aterogénico o por una frecuencia en la población que no llega a ser lo suficientemente grande.

Los FRCV predisponentes empeoran los FRCV anteriores y son diversos, como el sedentarismo, la obesidad definida por un índice de masa corporal > 30 , la insulinoresistencia, la obesidad abdominal (diámetro cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres), los antecedentes familiares en primer grado de EC prematura, las características étnicas, los factores psicosociales, los factores socioeconómicos o la insuficiencia renal crónica. Factores como el sobrepeso, la obesidad y el sedentarismo han sido descritos como factores de riesgo independientes de mortalidad por EC⁸¹.

Sumado a estos FRCV, en los últimos años se han descrito una serie de factores emergentes o marcadores de riesgo, que se definen como aquellos que no desempeñan un papel causal directo de la ECV, aunque pueden representar una variable subrogada del proceso biológico. Entre ellos se encuentran las partículas de LDL oxidadas o los anticuerpos anticlamidia. Sin embargo, existen limitaciones para su aplicación en la práctica clínica como son, entre otros, la falta de concordancia entre los estudios o la ausencia de ensayos clínicos que demuestren un beneficio al reducir los niveles del marcador⁷⁵.

La exposición a los FRCV causales modificables como el tabaquismo, la DM, la HTA y la hipercolesterolemia, está presente en más del 80% de los pacientes con EC⁸¹. En un estudio norteamericano realizado entre 1994 y 2006 por Canto y cols.⁸⁵, que incluía a más de 540.000 pacientes con IAM sin ECV previa, el 86% de los mismos tenía uno de los siguientes FRCV: HTA, tabaquismo, dislipemia, DM o historia familiar de EC, con una mortalidad intrahospitalaria directamente relacionada con el número de FRCV.

En nuestro medio, la presencia de HTA, seguida de la dislipemia son los FRCV más frecuentes en las series de SCACEST^{11-13,19,69}.

A nivel mundial, en el estudio INTERHEART⁸⁶, llevado a cabo en 52 países en pacientes con IAM, la asociación de nueve factores potencialmente modificables representaron más del 90% del riesgo atribuible de un primer IAM. El tabaquismo supuso un 35,7% del riesgo atribuible; la dislipemia, entendida como una relación apoliproteína B/A1 elevada en el quintil superior frente al inferior, un 49%; la HTA, un 18%; la DM, un 10%; la obesidad abdominal, un 20%; los factores psicosociales, un

32,5%; un pobre consumo diario de frutas y verduras, un 14%; un consumo regular de alcohol, un 7%; y, la falta de actividad física regular, un 12% del riesgo atribuible.

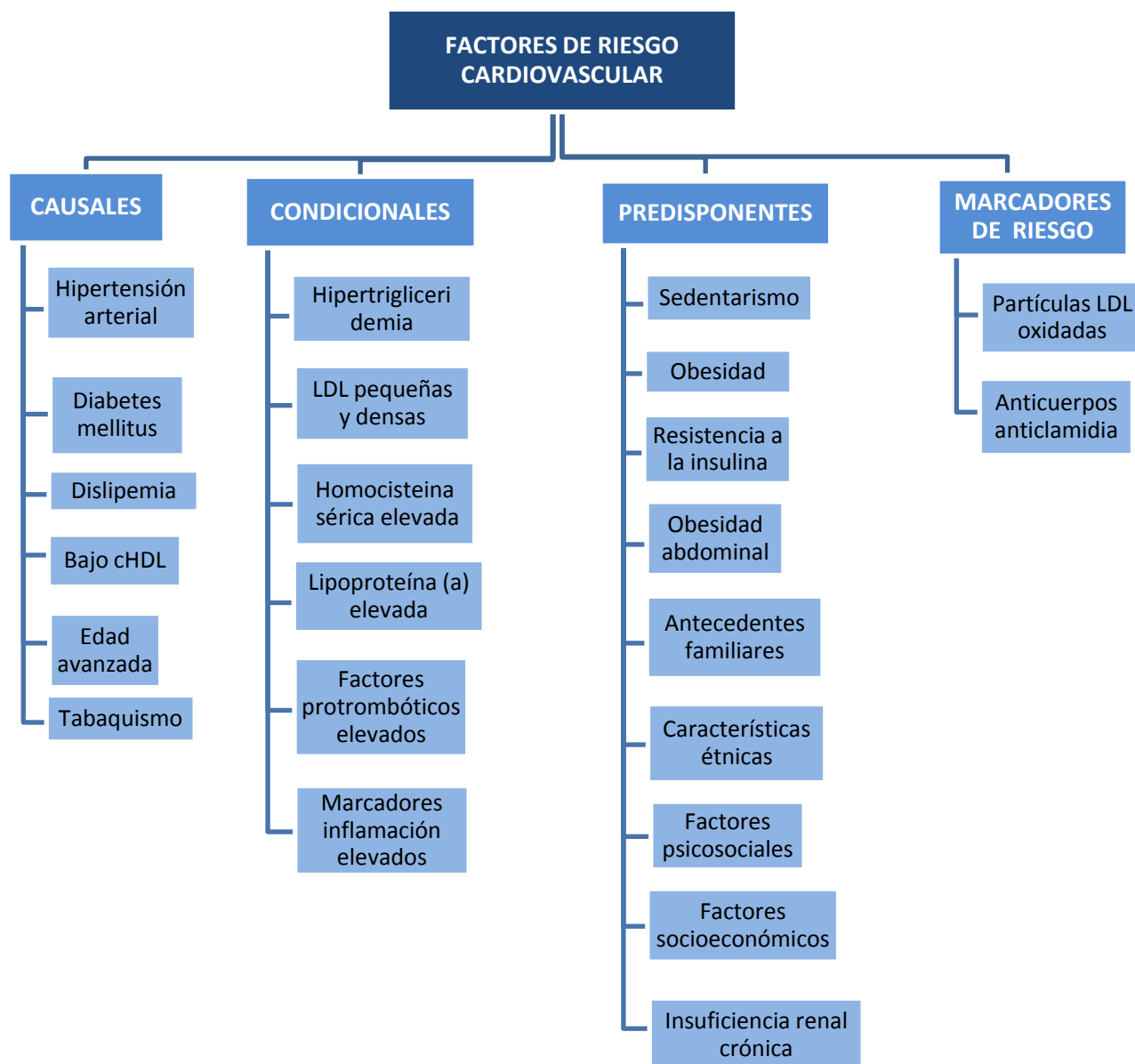


Figura 7. Clasificación de los principales factores de riesgo cardiovascular.

Como se ha comentado previamente, se ha observado una reducción significativa de la mortalidad por CI en España en los últimos 30 años. Desde 1988 a 2005, la tasa de mortalidad ajustada por edad disminuyó un 40%, y hubo 8.530 muertes menos en 2005, relacionándose la mitad del descenso con un mayor control de los FRCV, especialmente del colesterol total (alrededor de un 31% de la reducción de la mortalidad) y de la TA sistólica (alrededor del 15%). No obstante, se observaron

importantes diferencias entre sexos en las tendencias de los FRCV. Se incrementó la DM y la obesidad entre los varones y la prevalencia del consumo de tabaco entre las mujeres jóvenes, lo cual produjo muertes adicionales¹⁰.

Por tanto, el control de los FRCV, especialmente aquellos modificables, va a permitir un mejor control de la CI, con un importante impacto en el IAM. Las escalas de valoración global del riesgo cardiovascular son una herramienta útil para detectar aquellos pacientes donde existe un riesgo significativo y la necesidad de instaurar una prevención primaria, como es la escala de Framingham⁸¹, la escala SCORE⁸⁷ elaborada a partir de población europea o la REGICOR calibrada para la población española⁸⁸.

1.4 Tratamiento farmacológico en el IAMCEST

En el caso del IAMCEST desencadenado por una placa de ateroma, el tratamiento inicial tiene que ir dirigido a la reapertura urgente de la arteria coronaria responsable, bien por medios farmacológicos (trombolisis) o mecánica (ICP), con la correspondiente farmacoterapia periprocedimiento. Posteriormente, la prescripción de una prevención secundaria farmacológica, sin olvidar las intervenciones sobre el estilo de vida, es uno de los puntos clave en la reducción de la morbimortalidad asociada al IAM. Según la European Society of Cardiology (ESC)²⁷ el tratamiento a largo plazo debe incluir la siguiente pauta farmacológica: antiagregantes, betabloqueantes o ACA, iSRA y estatinas.

- **Tratamiento antitrombótico.** Se debe usar ácido acetilsalicílico (AAS) de forma indefinida a dosis bajas, 70-100 mg/día en todos los pacientes con IAMCEST (Grado de recomendación IA). En caso de contraindicación e imposibilidad de desensibilización a AAS, se puede utilizar clopidogrel 75 mg/día (Grado de recomendación IB). Se recomienda una doble antiagregación en pacientes sometidos a angioplastia primaria (Grado de recomendación 1A), a fibrinólisis y en pacientes que no hayan recibido tratamiento de reperfusión (Grado de recomendación IIaC) hasta 12 meses después del IAMCEST, con un mínimo estricto de un mes para pacientes portadores de un stent convencional (Grado de recomendación IC), de seis meses para pacientes portadores de un stent

farmacoactivo (Grado de recomendación IIbB) y de un año en pacientes con IAMCEST que no han recibido un stent (Grado de recomendación IIaC). Además, en pacientes con indicación de anticoagulación oral por válvula protésica o fibrilación auricular con CHA₂DS₂-VAsC ≥ 2 (insuficiencia cardiaca congestiva, HTA, edad ≥ 75 , DM, ictus, enfermedad vascular, edad de 65-74 años y mujer), se debe administrar un anticoagulante junto a la doble antiagregación (Grado de recomendación IC).

- **Betabloqueantes/ACA.** Se recomienda su administración por vía oral una vez el paciente esté estabilizado (Grado de recomendación IIaB), especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $< 35\text{-}40\%$ y/o taquicardia sinusal (Grado de recomendación IA). En caso de contraindicación, el verapamilo es una opción razonable en ausencia de insuficiencia cardiaca (Grado de recomendación IIbB).
- **Inhibidores del sistema renina-angiotensina.** Debe administrarse un IECA en pacientes con FEVI deprimida ($< 40\%$), en caso de insuficiencia cardiaca en la fase inicial, en un infarto anterior, en caso de HTA, DM o enfermedad renal crónica (grado de recomendación IIaB). No es obligatorio en aquellos pacientes normotensos, sin insuficiencia cardiaca o que no tengan disfunción del ventrículo izquierdo o DM. La administración de un ARaII se contempla en el caso de intolerancia o contraindicación a IECA (Grado de recomendación IIaB).
- **Estatinas.** Múltiples estudios han demostrado el beneficio de la utilización de estatinas en prevención secundaria, por lo que está indicada su administración de forma precoz después del ingreso, independientemente de los valores iniciales de colesterol (Grado de recomendación IA), con un objetivo de cLDL inferior a 70 mg/dL o una reducción por encima del 50% si no se puede alcanzar dicho objetivo.

Una vez el paciente es dado de alta tras un IAM, los profesionales del Servicio de Cardiología junto con los de Atención Primaria deberán asegurar una correcta prescripción y adherencia de la prevención secundaria. Dicha prevención deberá iniciarse durante el ingreso hospitalario, y deberá incluir tanto la prescripción del tratamiento médico adecuado, como el inicio de la educación del paciente en las medidas higiénico-dietéticas y hábitos de vida que deberá seguir. Cuando el paciente se encuentra ingresado, con el evento aún reciente, suele prestar mucha más atención

a los consejos y recomendaciones, y es un momento clave para que el paciente comprenda qué hábitos de su vida diaria debe modificar y cuales potenciar.

1.4.1 Antiagregantes

El tratamiento antiagregante a largo plazo constituye un pilar básico en el IAMCEST asociado a una placa de ateroma, por existir un riesgo importante de aparición de trombos secundarios a la rotura de dicha placa y a la activación plaquetaria. Como norma general, salvo contraindicaciones y situaciones especiales, deberá mantenerse una doble antiagregación con AAS, inhibidor irreversible de la enzima ciclooxygenasa 1 (COX-1), y un inhibidor del receptor de la adenosina difosfato (ADPRi) (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) los 12 primeros meses, independientemente del tipo de revascularización aplicada o el stent utilizado; y, posteriormente, AAS a dosis bajas de forma indefinida. En caso de hemorragia secundaria a la doble antiagregación, cirugías no demorables o riesgo hemorrágico muy alto, la doble antiagregación podría limitarse a un mínimo estricto de un mes para stents convencionales y de tres a seis meses para stents farmacoactivos de segunda generación²⁷.

La elección del segundo antiagregante variará en función del tipo de estrategia de perfusión:

- La antiagregación recomendada en pacientes sometidos a fibrinólisis es AAS 75-100 mg/día y clopidogrel 75 mg/día durante 12 meses, seguidos de AAS de manera indefinida.

El primer estudio que mostró un beneficio clínico del AAS fue el ISIS-2⁸⁹, un ensayo clínico multicéntrico que incluyó a 17.187 pacientes. Aquellos pacientes que recibieron AAS 162,5 mg/día durante 30 días, presentaron después de cinco semanas una reducción significativa frente a placebo del 23% en la mortalidad vascular, del 49% en la aparición de IAM no fatal y del 46% en la aparición de ictus, sin incremento de la hemorragia cerebral. En combinación con estreptoquinasa, la reducción de la mortalidad fue del 42%, en comparación con un 25% para la estreptoquinasa sola.

En relación a los ADPRi, el clopidogrel ha demostrado un beneficio añadido al AAS en pacientes con IAMCEST sometidos a fibrinólisis en el estudio CLARITY-TIMI⁹⁰ y en el COMMIT⁹¹, con reducción de eventos cardiovasculares e incluso de la mortalidad.

En el primer estudio⁹⁰, el clopidogrel frente a placebo, añadido a AAS en 3.491 pacientes de 18 a 75 años de edad que habían sido tratados con fibrinólisis tras un IAMCEST, redujo el riesgo de episodios cardiovasculares. A los 30 días, el tratamiento con clopidogrel disminuyó significativamente en un 20%, frente a placebo, la probabilidad de aparición de la variable combinada formada por muerte cardiovascular, IAM o isquemia recurrente con necesidad de revascularización urgente. Si se desglosan estos datos, se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de IAM recurrente del 31% y una reducción no significativa de la isquemia miocárdica recurrente con necesidad de revascularización urgente del 24%. No se demostró una diferencia en las tasas de mortalidad. La incidencia de hemorragia grave o intracraneal fue similar en los dos grupos de pacientes.

El estudio COMMIT⁹¹, realizado en población china con IAM, incluyó un tamaño muestral muy superior, por encima de los 45.000 pacientes sin límite de edad, en el que un 55% recibió fibrinólisis. El uso de clopidogrel 75 mg/día durante una media de 15 días se asoció con una reducción significativa frente a placebo del 9% de la variable combinada formada por muerte, IAM o ictus, así como un 7% de la variable mortalidad global, a diferencia del estudio CLARITY-TIMI⁹⁰. No se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de complicaciones hemorrágicas.

En el caso de prasugrel y ticagrelor, en los dos estudios de referencia TRITON-TIMI⁹² y PLATO⁹³, se excluyeron los pacientes con IAMCEST que recibieron fibrinólisis, por lo que no existe evidencia y no está recomendado su uso como terapia adyuvante.

- La antiagregación recomendada por la ESC²⁷ en pacientes sometidos a angioplastia primaria es AAS 75-100 mg/día y prasugrel 10 mg/día (en pacientes que no han tomado clopidogrel, si no hay historia previa de ACV o accidente isquémico transitorio o tienen una edad < 75 años) o ticagrelor 90 mg/12 h durante 12 meses, seguidos de AAS de manera indefinida. En el caso de la guías de práctica clínica sobre prevención secundaria tras un IAMCEST del National Institute for Health and

Care Excellence (NICE)²³ y de la American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)²⁵, no se establece preferencia entre los diferentes ADPRi, dado que tanto ticagrelor como prasugrel presentan un inicio de acción más rápido pero también un mayor riesgo de sangrado en comparación con clopidogrel.

La terapia antitrombótica aplicada durante los primeros años de utilización de stents coronarios incluía la combinación de AAS y anticoagulantes y permitía una reducción de la trombosis en torno a un 3-4%, a costa de una incidencia elevada de complicaciones hemorrágicas⁹⁴. Varios estudios realizados en la década de los 90 demostraron una mayor reducción en la trombosis del stent por el uso asociado de AAS más ticlopidina en comparación con AAS más anticoagulación, junto a una menor tasa de hemorragias^{95,96}. Posteriormente, en el estudio CLASSIC⁹⁷, con el objetivo primario de evaluar la seguridad de clopidogrel frente a ticlopidina en pacientes sometidos a ICP con implantación de stent, ambos en asociación con AAS, se observaron tasas significativamente inferiores de efectos secundarios no cardíacos (hemorragia mayor, neutropenia, trombocitopenia o suspensión precoz de la medicación) pero no en los cardíacos (muerte cardíaca, IAM o nivel de revascularización de la lesión). Por este motivo, se aceptó el remplazo de ticlopidina por clopidogrel en la doble antiagregación tras ICP⁹⁸. Datos similares se obtuvieron en el estudio TOPPS⁹⁹, con una menor tasa de suspensión a las dos semanas de clopidogrel respecto a ticlopidina, junto a una tasa similar de trombosis del stent a los 30 días.

En el caso de prasugrel, comercializado posteriormente, se realizó un subanálisis dentro del ensayo clínico TRITON-TIMI¹⁰⁰ de los 3.534 con IAMCEST sometidos a ICP primaria (primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas) o secundaria (entre las primeras 12 horas y los primeros 14 días). Frente a clopidogrel, redujo significativamente la variable principal combinada (muerte cardiovascular, IAM no fatal o ACV); efecto que continuó a los 15 meses de seguimiento. También se objetivó una reducción significativa en la variable secundaria combinada (IAM no mortal o revascularización urgente no mortal del vaso diana) en aquellos pacientes sometidos a la angioplastia secundaria tanto a los 30 días como a los 15 meses.

Tras un análisis de las variables por separado se objetivó, de manera conjunta, a los 30 días y 15 meses, una reducción significativa en las tasas de IAM y en la trombosis del stent tras angioplastia primaria en el grupo de prasugrel; pero no en las tasas de muerte cardiovascular, mortalidad por cualquier causa, ictus o revascularización urgente del vaso diana. En relación a la seguridad, se observó una mayor aparición de eventos de sangrado menores y mayores asociados a la cirugía coronaria en los pacientes tratados con prasugrel. La dosis de carga de clopidogrel fue de 300 mg en lugar de 600 mg actualmente utilizada.

Para ticagrelor, existe un subestudio del ensayo clínico PLATO¹⁰¹, en el que se analizaron los 7.544 pacientes con IAMCEST sometidos a ICP. Se comprobó en este ensayo una reducción no significativa en la variable primaria (IAM, ictus o muerte cardiovascular) en los pacientes que recibieron ticagrelor, 9,4%, frente a 10,8% en los pacientes tratados con clopidogrel. El análisis individualizado de cada variable, mostró una reducción significativa de la proporción de IAM del 4,7% frente a 10,8%; de la trombosis del stent, del 1,6% frente a 2,4%; y de la mortalidad total, del 5% frente a 6,1%. La tasa de ictus fue del 1,7% frente a 1,0%. La utilización de ticagrelor también se asoció con un mayor riesgo de sangrado no asociado a cirugía coronaria.

- En caso de angioplastia de rescate, la guía de la ESC²⁷ no especifica la elección del antiagregante, en cambio la guía de la ACCF/AHA^{24,25} recomienda la administración de AAS más clopidogrel durante un año, seguida de AAS de manera indefinida. Se podrá administrar prasugrel por encima de las 24 horas post-fibrinólisis en aquellos pacientes que hayan recibido tenecteplasa, reteplasa o alteplasa, sin dosis de carga de clopidogrel durante la fibrinólisis y en ausencia de ACV o accidente isquémico transitorio²⁵.

En el estudio PCI-CLARITY¹⁰² se comparó el uso de clopidogrel frente a placebo, ambos asociados a AAS, desde la fibrinólisis hasta la realización de la ICP (entre 2 y 8 días después de la fibrinólisis). Dicho pretratamiento con clopidogrel supuso una reducción significativa de la variable combinada de muerte cardiovascular, IAM recurrente o ictus, del 12% al 7,5%, así como la incidencia de IAM o ictus, del 6,2% al 4%.

- En pacientes que no hayan recibido ningún tratamiento de reperfusión se recomienda AAS 75-100 mg/día y clopidogrel 75 mg/día durante 12 meses, con un mínimo de al menos un mes, y seguido de AAS de manera indefinida²⁷. En el estudio COMMIT⁹¹, pese a que sólo la mitad de los pacientes había recibido fibrinólisis, en el grupo tratado con clopidogrel se observó una reducción significativa de la variable combinada formada por muerte, IAM o ictus y de la variable mortalidad global.

1.4.2 Betabloqueantes y Antagonistas del calcio

Los fármacos betabloqueantes son otro de los pilares básicos dentro del tratamiento a largo plazo del IAMCEST asociado a una placa de ateroma; entre otros mecanismos, por su acción antiisquémica que reduce la demanda de oxígeno del miocardio al disminuir la contractibilidad cardíaca, la TA sistólica y el ritmo cardíaco¹⁰³.

Se debe considerar el tratamiento oral con betabloqueantes cardioselectivos durante la hospitalización ante una situación hemodinámicamente estable y proseguir, posteriormente, en todos los pacientes con IAMCEST que no tengan contraindicaciones, independientemente de la técnica de reperfusión aplicada^{23,25,27}.

Múltiples estudios han demostrado que el mayor beneficio se aprecia en caso de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o arritmias ventriculares¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Pese a que se trata de estudios publicados antes de la aplicación de la angioplastia, la robustez de los resultados en cuanto a una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa, de muerte súbita, de mortalidad cardíaca y de reinfarcto, se considera suficientemente sólida como para seguir con las mismas recomendaciones. Así mismo, existen estudios más recientes que analizan el beneficio de esta terapia en pacientes sometidos a ICP tras un IAMCEST y que consideran su recomendación especialmente en pacientes de alto riesgo¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Cuando se trata de IAMCEST no complicados, sin disfunción del ventrículo izquierdo y/o insuficiencia cardíaca, la guía de la ACCF/AHA de 2011 recomienda una duración mínima del tratamiento con carvedilol, metoprolol o bisoprolol de tres años²⁴. En la guía de práctica clínica publicada por el NICE en el año 2013²³, se

recomienda una duración del betabloqueante de al menos 12 meses y desaconseja iniciar el tratamiento si ha pasado más de un año desde el IAM, en ausencia de otra situación clínica que lo indique. La mayoría de estudios disponibles en este tipo de población presentan una duración de tratamiento de 12 meses y sólo dos, con un pequeño tamaño muestral, continúan el tratamiento hasta los 22-24 meses^{111,112}. Dichos estudios muestran un claro beneficio por reducción de la mortalidad por cualquier causa, de muerte súbita, de mortalidad cardíaca y de reinfarto. De manera paralela se observó un aumento en el riesgo de aparición de efectos adversos, como la disfunción sexual. Dada la evidencia disponible, una vez superados los 12 meses de tratamiento, la NICE²³ recomienda una reevaluación individual del paciente, teniendo en cuenta el balance riesgo-beneficio en relación a la extensión de la EC o isquemia y la presencia de otras comorbilidades o de efectos adversos.

En un reciente estudio de cohortes retrospectivo publicado en nuestro país por Raposeiras Rubín y cols.¹¹³, y que incluyó a 3.236 pacientes con SCA y FEVI > 50% con una mediana de seguimiento de 5,2 años, se ha comprobado que el uso de betabloqueantes condicionó de manera significativa una menor mortalidad, 11,5% frente a 25,2%. En el análisis multivariante, se mostró como un factor protector independiente. Estos resultados confirman los obtenidos, también recientemente, en pacientes con IAMCEST y con función ventricular izquierda conservada¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Dentro de las contraindicaciones recogidas para el uso de los betabloqueantes se incluye: bloqueo aurículo-ventricular (AV) de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca descompensada e inestable (edema pulmonar, hipoperfusión o hipotensión), bradicardia sinusal clínicamente relevante, síndrome del seno enfermo, shock cardiogénico, trastorno circulatorio arterial periférico grave, sospecha de IAM con un ritmo cardíaco < 45 latidos/min, un intervalo P-Q > 0,24 segundos o una TA sistólica < 100 mmHg.

En caso de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada pueden utilizarse con precaución los betabloqueantes cardiosselectivos, y en caso de estadios graves, se deberá individualizar en función de los riesgos y beneficios de cada paciente. Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, actualizada en 2010, analizó el efecto de los betabloqueantes cardiosselectivos frente a placebo en la

función pulmonar en pacientes con EPOC a través de 22 ensayos¹¹⁷. No se detectaron diferencias significativas tras el uso regular ni tras dosis única de betabloqueantes cardioselectivos en ninguno de los parámetros clínicos estudiados: síntomas, caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y respuesta broncodilatadora, incluso en el análisis de subgrupos: EPOC severa, aquellos con componente de obstrucción reversible o con enfermedad cardiovascular concomitante (HTA, CI o insuficiencia cardíaca). Existen varios estudios observacionales con extracción de datos a partir de la historia clínica, que incluso plantean una mejora en la capacidad pulmonar y la supervivencia en pacientes con EPOC y ECV, incluido IAM, tras la administración de betabloqueantes¹¹⁸⁻¹²⁰. También existe una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane para los pacientes con asma actualizada en el 2011¹²¹, donde el uso regular a corto plazo de betabloqueantes cardioselectivos no produjo diferencias significativas frente a placebo en cuanto a la reducción del FEV1, la sintomatología y la necesidad de medicación de rescate.

En caso de intolerancia o contraindicación a los betabloqueantes, el uso de un ACA como verapamilo o diltiazem puede ser una alternativa para atenuar la isquemia, reducir la TA o controlar la respuesta ventricular en caso de fibrilación auricular, si no existe insuficiencia cardíaca y con precaución en caso de disfunción ventricular izquierda^{23,25,27}. Si existe insuficiencia cardíaca, se recomienda el uso de amlodipino²³.

1.4.3 Inhibidores del sistema renina-angiotensina

El tercer pilar básico dentro del tratamiento del IAMCEST a largo plazo serían los iSRA, ya que disminuyen la resistencia vascular periférica total y promueven la natriuresis, presentan propiedades antiaterogénicas y antiproliferativas (reducción de la hipertrofia vascular y cardíaca, y de la proliferación de la matriz extracelular) y reducen el remodelado ventricular que se produce tras un IAM^{122,123}.

Dentro de las primeras 24 horas del IAMCEST se debe iniciar el tratamiento con un IECA o ARAII en caso de intolerancia o contraindicación, en aquellos pacientes de alto riesgo: FEVI < 40% en ausencia de hipotensión, en caso de insuficiencia cardíaca

en la fase inicial, en caso de IAM anterior o en presencia de congestión pulmonar, independientemente de la técnica de reperfusión aplicada^{23,25,27}.

La guía de la ACCF/AHA²⁵ y del NICE²³ recomiendan la administración prolongada en todos los pacientes si no existen contraindicaciones, porque los beneficios a largo plazo en las tasas de reinfarto o mortalidad superan la posibilidad de aparición de efectos adversos o de intolerancia. Sin embargo, en la guía de la ESC²⁷ se plantea como una administración no obligatoria en pacientes postIAMCEST normotensos, sin insuficiencia cardíaca o que no tengan disfunción del ventrículo izquierdo o DM.

En pacientes de alto riesgo, tanto tras un inicio temprano como tardío de la terapia, múltiples estudios han demostrado una reducción de la mortalidad y otras complicaciones a corto y largo plazo, incluso tras la administración durante un breve espacio de tiempo. Un ejemplo de ello son los ensayos clínicos con diferentes IECA en la fase aguda del IAM, como es el ISIS-4¹²⁴ y el CCS-1¹²⁵ donde se utilizó captopril, el GISSI-3¹²⁶ con lisinopril o el estudio SMILE¹²⁷ con zofenopril. Un metaanálisis posterior¹²⁸, donde se incluían los tres primeros estudios junto al CONSENSUS-2¹²⁹ con enalapril, confirmó una reducción de la mortalidad en los grupos de alto riesgo con IAM anterior o insuficiencia cardíaca, especialmente durante la primera semana de tratamiento. Por el contrario, no se observó beneficio en grupos de bajo riesgo, como en los IAM de cara inferior y sin insuficiencia cardíaca. Los IECA también se asociaron con una incidencia significativamente menor de insuficiencia cardíaca no fatal, 14,6% frente a 15,2%, pero no en la aparición de un nuevo IAM o ictus. Sin embargo, se detectó una mayor incidencia de hipotensión persistente, 17,6% frente a 9,3% y disfunción renal, 1,3% frente a 0,6%.

En cuanto a los ensayos en los que el tratamiento se inició tardíamente, una semana después del IAM, Flather y cols.¹³⁰ publicaron un metaanálisis a partir de los resultados de los estudios SAVE¹³¹, AIRE¹³² y TRACE¹³³, con 5.966 pacientes de alto riesgo por insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda, y una media de seguimiento de 2,6 años. Los autores comprobaron una reducción de la mortalidad significativa en los pacientes a los que se le prescribió un IECA del 29,1% al 23,4%, en la

tasa de reingreso del 15,5% al 11,9%, de reinfarto del 13,2% al 10,8% y cuando se analizaron todos los eventos en su conjunto del 41,9% al 35%.

En relación a estudios en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, en ausencia de disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardiaca, se ha podido demostrar un beneficio adicional secundario al tratamiento a largo plazo, con ramipril, quinapril, enalapril, perindopril y trandolapril. El estudio HOPE¹³⁴, en el que se incluyeron 9.297 pacientes con enfermedad vascular conocida o DM, demostró que el tratamiento con ramipril 10 mg/día frente a placebo permitía un mejor pronóstico durante un periodo de seguimiento de cinco años. Cabe señalar que el 80% de los pacientes tenía CI, el 55% historia de angina, el 52% IAM previo, el 43% AP, el 25% angina inestable previa, el 26% bypass coronario, el 18% había recibido una ICP y el 11% un ACV o accidente isquémico transitorio. El objetivo primario compuesto fue mortalidad cardiovascular, IAM o ictus, y se observó en el 14% en el grupo de ramipril frente al 17,8% en el de placebo. Igualmente, se redujo la incidencia de mortalidad cardiovascular, 6,1% frente a 8,1%, de un nuevo IAM, 9,9% frente a 12,3% e ictus, 3,4% frente a 4,9%. Otros eventos estudiados también se vieron significativamente favorecidos por la prescripción de IECA, como menor incidencia de revascularización, parada cardiaca, fallo cardiaco y complicaciones relacionadas con la DM. En este sentido, el estudio EUROPA¹³⁵, un ensayo aleatorio de 13.566 pacientes con riesgo relativamente bajo, sin insuficiencia cardiaca, y CI estable con un 64% de IAM previo, tratados con perindopril 8 mg/día frente a placebo y con un seguimiento de 4,2 años, demostró una disminución significativa del riesgo relativo del objetivo primario combinado: mortalidad cardiovascular, nuevo IAM o muerte súbita. Sin embargo, el estudio PEACE¹³⁶, que incluyó 8.290 pacientes con EC, con un 55% con IAM previo y una función ventricular izquierda normal o ligeramente disminuida, detectó una reducción asociada al uso de trandolapril en comparación con placebo de la variable principal combinada: muerte por causa cardiovascular, IAM o revascularización coronaria, sin alcanzar la significación estadística.

Los pacientes que no toleran el tratamiento con IECA deben tomar un ARAII^{23,25,27}; sin embargo, el beneficio es escaso en comparación con los IECA. Existen dos estudios que han evaluado los ARAII en el contexto del IAMCEST como alternativa

a los IECA en pacientes con disfunción ventricular postIAM. El estudio OPTIMAAL¹³⁷ llevado a cabo en 5.477 pacientes, no pudo demostrar ni la superioridad ni la no inferioridad del losartán cuando se comparó con captopril, si bien este último presentó una tendencia a mejores resultados. El estudio VALIANT¹³⁸ con 14.703 pacientes, comparó el efecto de valsartán con captopril y la combinación de ambos. Los resultados indicaron que la mortalidad fue similar en los tres grupos, sin existir un beneficio adicional para valsartán, pero la interrupción del tratamiento fue más frecuente en la combinación de ambos fármacos.

En el caso de estudios para EC documentada, existen dos metaanálisis donde se comparan ambos grupos. El primero publicado en 2009 por Baker y cols.¹³⁹, en el que se recoge la experiencia de siete ensayos aleatorios realizados entre 2000 y 2004, entre ellos el estudio HOPE¹³⁴, EUROPA¹³⁵ y PEACE¹³⁶, objetiva el efecto beneficioso de la prescripción de los IECA frente a placebo en pacientes con CI y función ventricular conservada. Mejoró, significativamente, la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular, la aparición de nuevo IAM, de ictus y el objetivo primario combinado: mortalidad cardiovascular, IAM o ictus. En cuanto a los efectos no deseados, como hipotensión y síncope, fueron más evidentes en los pacientes tratados con IECA. Para los ARAII, el único ensayo clínico incluido, TRANSCEND¹⁴⁰, demostró una reducción significativa de la variable combinada: mortalidad cardiovascular, IAM no fatal o ictus, pero no de sus componentes por separado.

En un reciente metaanálisis realizado por Ong y cols.¹⁴¹ en pacientes con alto riesgo cardiovascular, los seis ensayos clínicos con IECA incluidos confirman los resultados anteriormente apuntados. La mortalidad por cualquier causa fue significativamente menor en el grupo IECA, así como la mortalidad de origen cardiovascular, la aparición de un nuevo IAM o ictus. Por el contrario, los resultados de cuatro ensayos clínicos con ARAII frente a placebo mostraron unos resultados más pobres. No mostró impacto alguno en la mortalidad global, en la mortalidad cardiovascular y en la aparición de nuevo IAM. Sólo se objetivó una menor incidencia en la aparición de ictus.

Los resultados de la combinación de un IECA y un ARAII en el IAM han sido negativos y con una mayor incidencia de efectos adversos. En el ensayo ONTARGET¹⁴²

con 15.620 pacientes con alto riesgo o prevención secundaria, tratados con ramipril, telmisartán o la combinación de ambos fármacos, y con un seguimiento de 56 meses, se observó que la incidencia de la variable combinada: mortalidad cardiovascular, IAM, ictus u hospitalización por insuficiencia cardíaca, fue del 16,5% en el grupo de ramipril y del 16,7% en el grupo del telmisartán. No sólo no encontró beneficio alguno de la combinación terapéutica frente al ramipril, sino que los efectos adversos como la hipotensión y síncope fueron significativamente mayores.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que el estudio EPHESUS¹⁴³, en pacientes con un IAM más disfunción ventricular izquierda y fallo cardíaco, en tratamiento combinado con un IECA y eplerenona, sobre todo administrada en la primera semana postIAM¹⁴⁴, ha demostrado una reducción de la mortalidad por todas las causas, por lo que si se planteara una doble terapia, esta asociación sería recomendable, teniendo especial cuidado del riesgo de hiperpotasemia.

1.4.4 Estatinas

La arterioesclerosis es un proceso de instauración lenta, que progresa a lo largo de muchos años y que suele expresarse de forma aguda, sobre todo como un ictus o un SCA. Como se ha comentado anteriormente, índices elevados de cLDL están estrechamente ligados con la etiopatogenia de esta enfermedad, por lo que múltiples estudios han demostrado que la utilización de agentes hipolipemiantes, y en concreto, las estatinas, evitan la progresión de la enfermedad hacia el episodio agudo¹⁴⁵.

Teóricamente, no parecería lógico que este tratamiento pudiera tener un efecto decisivo inmediatamente después de producirse el SCA, cuando la placa de ateroma ya se ha roto y están interviniendo otros factores como la agregación plaquetaria, el vasoespasmo y la trombosis. Las estatinas, además de reducir la síntesis hepática del colesterol mediante la inhibición de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, presentan efectos pleiotrópicos, es decir, más allá de la reducción de los niveles de cLDL, que incluyen la mejora de la función endotelial favoreciendo la vasodilatación, junto a propiedades antiinflamatorias, antiaterotrombóticas e inmunomoduladoras¹⁴⁶.

Es por ello, que las actuales guías terapéuticas incluyen su utilización tanto precoz como a largo plazo en el SCACEST^{23,25,27,147}.

Recomiendan la administración precoz a dosis altas en todos los pacientes, independientemente de la concentración de colesterol, por haber demostrado una reducción en la mortalidad de origen coronario, del IAM recurrente, del ACV y de la necesidad de revascularización. El objetivo del tratamiento es alcanzar una concentración de cLDL < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL)²⁷ o intentar conseguir una reducción de al menos el 40%²³ o el 50%²⁷.

Sin embargo, la utilidad de las estatinas no ha estado exenta de polémica. En un metaanálisis llevado a cabo por la Colaboración Cochrane¹⁴⁸ con 18 ensayos clínicos aleatorios que incluían a 14.000 pacientes, en el que se comparó el inicio de estatinas dentro de los 14 días postIAM frente a placebo, se observó una reducción favorable pero no significativa en la mortalidad y en la aparición de un nuevo IAM o ACV, tanto a los 30 días como a los cuatro meses de seguimiento. Sólo fue significativa una reducción en la incidencia de agina inestable a los cuatro meses en el grupo de estatinas. No obstante, existe una gran variabilidad en los estudios analizados, desde el año de publicación que oscila entre 1997 y 2010, el número de pacientes incluidos, entre 60 y 4.497, el tipo de estatina y las dosis utilizadas (pravastatina 10-20 mg, fluvastatina 80 mg o simvastatina 40-80 mg), el momento de inicio del tratamiento, entre uno y 12 días, o el período de seguimiento, entre uno y seis meses.

Se puede decir que ha habido dos puntos fundamentales a la hora de evaluar la utilidad de las estatinas en el SCA, la dosis utilizada y el momento de inicio del tratamiento¹⁴⁹.

Existen múltiples estudios donde se compara la eficacia y la efectividad de las estatinas frente a placebo en las ECV; pero es en aquellos ensayos comparativos con altas dosis de las moléculas más potentes donde se ha podido demostrar una significación clínica importante en cuanto a la reducción de la morbimortalidad¹⁵⁰.

En el caso de la simvastatina, el estudio de Lemos y cols.¹⁵¹ con más de 4.500 pacientes en la fase aguda de un SCA, demostró que el uso de dosis altas (simvastatina 40 mg/día durante un mes, seguido de simvastatina 80 mg/día frente a placebo

durante cuatro meses, seguido de simvastatina 20 mg/día) redujo, a partir de los cuatro meses de seguimiento, el objetivo primario combinado: ángor recurrente, nuevo IAM o mortalidad cardiovascular, si bien con una mayor tasa de miopatía y niveles de creatinin-cinasa por encima de 10 veces el límite normal superior, que limitan el uso de esta dosis¹⁵².

En relación a los estudios comparativos con dosis altas de atorvastatina, principalmente destacan los llevados a cabo por el grupo Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction, con atorvastatina 80 mg frente a pravastatina 40 mg. En el primero de ellos, PROVE IT-TIMI 22, Cannon y cols.¹⁵³ incluyeron 4.162 pacientes con SCA. El objetivo primario combinado fue: muerte por cualquier causa, nuevo IAM, angina inestable, revascularización o ictus, y la media de seguimiento fue de 24 meses. Al mes no se objetivó diferencia, pero a los seis meses se comprobó una reducción significativa del riesgo del 18% en el grupo de atorvastatina. La incidencia del objetivo primario fue del 26,3% en el grupo de pravastatina y del 22,4% en el de atorvastatina. En el segundo ensayo, IDEAL¹⁵⁴, se incluyeron 8.888 pacientes con un objetivo primario igual que el ensayo descrito anteriormente¹⁵³, pero con un seguimiento medio de 4,8 años. No se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia del objetivo primario en ambos grupos, 9,3% frente a 10,4%. Sin embargo, los pacientes tratados con altas dosis de atorvastatina tuvieron un riesgo menor de padecer un nuevo IAM, 17%, así como del riesgo de revascularización, 23%. Estos resultados se mantuvieron al analizar la evolución de 999 pacientes con un seguimiento de cinco años¹⁵⁵. Ray y cols.¹⁵⁶ analizaron el beneficio a los 30 días y a partir de los seis meses en pacientes estables hasta el final del seguimiento. En 4.162 pacientes incluidos, comprobaron que a los 30 días el objetivo primario en el grupo de pacientes con atorvastatina fue significativamente menor, un 3% en comparación con los tratados con pravastatina. A partir de los seis meses, la incidencia fue de un 9,6% frente a un 13,1%, respectivamente. Los autores concluyen que la reducción de los eventos clínicos en los primeros 30 días estaría relacionada con los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los efectos a largo plazo por una terapia intensiva en comparación con el tratamiento estándar.

A partir de estas consideraciones, cabe suponer que el inicio precoz en el tratamiento comportaría un efecto beneficioso en el paciente. En este sentido, Angeli y cols.¹⁵⁷, en un metaanálisis publicado en 2012, comprobaron que efectivamente el inicio del tratamiento en el primer día de ingreso tuvo un impacto favorable en el riesgo de aparición de un nuevo IAM.

Por todo ello, la estatina de elección es atorvastatina a dosis de 80 mg diarios^{25,27,147}. Se debe considerar un tratamiento con estatinas de menor intensidad en los casos de pacientes con riesgo elevado de desarrollar efectos secundarios, como ancianos, pacientes con alteraciones hepáticas o renales, con efectos secundarios previos derivados del uso de estatinas o en los que exista un riesgo de interacción potencial con otros tratamientos concomitantes esenciales.

A excepción de la guía NICE¹⁴⁷, se contempla el uso de ezetimiba en pacientes intolerantes a cualquier dosis de estatinas^{24,27}. Cannon y cols.¹⁵⁸ han investigado el papel de la asociación de simvastatina 40 mg/día asociada a ezetimiba 10 mg/día frente a simvastatina 40 mg/día en 18.144 pacientes. A los siete años de seguimiento, la probabilidad de acontecimiento del objetivo primario combinado (muerte de origen cardiovascular, IAM no mortales, angina inestable que requiere ingreso hospitalario, revascularización coronaria o ACV no mortal) fue del 32,7% en el primer grupo frente al 34,7% en el segundo; si bien existen limitaciones en el diseño y en la validez interna y externa de los resultados.

Con el fin de dilucidar el papel de las estatinas y su administración antes o después de la ICP, Navarese y cols.¹⁵⁹ han realizado un metaanálisis en el que analizan los resultados de 30 ensayos aleatorios controlados, con 8.750 pacientes observados a los 30 días postIAM y a largo plazo, estratificados por dosis de estatinas (altas dosis frente a grupo control, bajas dosis de estatinas o placebo) y momento de la administración, pre o post-ICP. El objetivo principal fue estimar la mortalidad por cualquier causa o la aparición de nuevo IAM, tanto en los primeros 30 días como a largo plazo; el objetivo secundario fue la incidencia de eventos cardíacos mayores o eventos cardíacos o cerebrovasculares mayores. Se detectó una menor tasa de aparición de IAM y de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en el grupo de terapia intensiva de estatinas y cuando se administró pre-ICP.

En Tabla 2 se recogen las principales recomendaciones de las guías de práctica clínica de referencia en relación a los distintos principios activos y los ensayos clínicos anteriormente referenciados.

Tabla 2. Recomendaciones farmacológicas tras el alta y a largo plazo de la Sociedad Europea de Cardiología²⁷, del National Institute for Health and Care Excellence²³ y de la American College of Cardiology Foundation/American Heart Association^{24,25}

	ESC ²⁷	NICE ²³	ACCF/AHA ^{24,25}
ANTIAGREGANTES			
FIBRINOLISIS →	<p>AAS 75-100 mg/día + clopidogrel 75 mg/día, tras dosis de carga, durante 12 meses</p> <p>Continuar con AAS 75-100 mg/día de manera indefinida. Alternativa terapéutica: clopidogrel 75 mg/día</p>	<p>AAS + clopidogrel mínimo 1 mes hasta 1 año</p> <p>Continuar con AAS de manera indefinida.</p> <p>Alternativa terapéutica: clopidogrel</p>	<p>AAS 81 mg/día + clopidogrel 75 mg/día, tras dosis de carga, mínimo 14 días hasta 1 año</p> <p>Continuar con AAS 81 mg/día de manera indefinida</p>
ANGIOPLASTIA PRIMARIA →	<p>AAS 75-100 mg/día + prasugrel 10 mg/ o ticagrelor 90 mg/12 h, tras dosis de carga, durante 12 meses, con un mínimo estricto de 1 mes para pacientes portadores de un stent convencional y 6 meses para pacientes portadores de un stent farmacoactivo</p> <p>Continuar con AAS 75-100 mg/día de manera indefinida</p>	<p>AAS + clopidogrel, prasugrel o ticagrelor hasta 1 año</p> <p>Continuar con AAS de manera indefinida.</p> <p>Alternativa terapéutica: clopidogrel</p>	<p>AAS 81 mg/día + clopidogrel 75 mg/día, prasugrel 10 mg/día o ticagrelor 90 mg/12 h, tras dosis de carga, hasta 1 año</p> <p>Continuar con AAS 81 mg/día de manera indefinida</p>
ANGIOPLASTIA DE RESCATE →	<p>La angioplastia debe estar asistida por un tratamiento de doble antiagregación plaquetaria (AAS y un antagonista ADPRi) en dosis similares a las usadas para angioplastia primaria</p>		<p>AAS 81 mg/día + clopidogrel 75 mg/día o prasugrel 10 mg/día, tras dosis de carga, durante 12 meses, con un mínimo de 1 mes para pacientes portadores de un stent convencional</p> <p>Continuar con AAS 81 mg/día de manera indefinida</p>

	ESC ²⁷	NICE ²³	ACCF/AHA ^{24,25}
ANTIAGREGANTES			
SIN REPERFUSIÓN →	AAS 75-100 mg/día + clopidogrel 75 mg/día, tras dosis de carga, mínimo 1 mes y durante 12 meses Continuar con AAS 75-100 mg/día de manera indefinida	AAS + clopidogrel mínimo 1 mes hasta 1 año Continuar con AAS de manera indefinida. Alternativa terapéutica: clopidogrel	AAS 81 mg/día + clopidogrel 75 mg/día, tras dosis de carga, mínimo 14 días hasta 1 año Continuar con AAS 81 mg/día de manera indefinida
BETABLOQUEANTES/ACA			
ALTO RIESGO →	Uso indefinido (Betabloqueantes o verapamilo)	Uso indefinido (Betabloqueantes o verapamilo, diltiazem o amlodipino)	Uso indefinido (carvedilol, metoprolol o bisoprolol)
BAJO RIESGO →		Mínimo 12 meses (Betabloqueantes o verapamilo, diltiazem o amlodipino)	Mínimo 3 años (carvedilol, metoprolol o bisoprolol)
ISRA			
ALTO RIESGO →	Uso indefinido (IECA o valsartán)	Uso indefinido	Uso indefinido (lisinopril, captopril, ramipril, trandolapril o valsartán)
BAJO RIESGO →	Uso no obligatorio (IECA o valsartán)		
ESTATINAS			
TODOS LOS PACIENTES →	Uso indefinido cLDL < 70 mg/dL ↓ cLDL 50%	Uso indefinido ↓ cLDL 40%	Uso indefinido cLDL < 70 mg/dL

AAS: ácido acetilsalicílico; ACA: antagonistas del calcio; ADPRi: inhibidor del receptor de la adenosina difosfato; ACCF/AHA: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ESC: European Society of Cardiology; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; iSRA: inhibidores del sistema renina-angiotensina; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

1.5 Prescripción farmacológica en el IAMCEST

La adherencia farmacológica, tanto primaria como secundaria, es un proceso multifactorial⁶⁰. Para tener una visión completa del problema es necesario conocer el punto de partida; es decir, la pauta de prescripción farmacológica cuando el paciente es dado de alta.

La tendencia temporal en la prescripción farmacológica del SCA ha mejorado con el tiempo, lo que se ha traducido en una disminución de la morbilidad^{12,30,32-35}. Como ejemplo, recientemente Hu y cols.³⁷, en un estudio observacional durante un periodo comprendido entre 2005 y 2011, y en el que reclutaron 5.599 pacientes, observaron una tendencia hacia una mejor prescripción hospitalaria según las recomendaciones de las guías clínicas y su impacto en la mortalidad hospitalaria. La prescripción de AAS pasó del 81,9% al 92,9%, la de clopidogrel del 61,8% al 92,3%, la de betabloqueantes del 45,5% al 65,1%, la de iSRA del 46,7% al 58,7%, la de estatinas del 57,7% al 90,1%; y, la combinación de los cuatro, del 24,9% al 42,8%. Fueron estadísticamente significativos todos los incrementos. Paralelamente, la mortalidad hospitalaria decreció significativamente del 15,9% al 5,7%. Según el modelo multivariante, el año de ingreso hospitalario, la prescripción de AAS, de clopidogrel, de iSRA y de estatinas se asoció a una disminución de la mortalidad hospitalaria. Esta circunstancia no se evidenció con la prescripción de betabloqueantes.

Pese a la evidencia robusta tanto en cuanto a la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico en el SCA como en la mejora en las tasas de prescripción, se observa una importante variabilidad en la literatura consultada; en ocasiones las cifras declaradas pueden calificarse de subóptimas. Ho y cols.¹⁶⁰, en un estudio de cohortes prospectivo con 2.498 pacientes, comprobaron una tasa de prescripción al alta hospitalaria del 90,9% para AAS, del 86,6% en betabloqueantes, del 80,4% en estatinas y para los tres fármacos simultáneamente del 70,2%. Bramlage y cols.¹⁶¹, en un estudio prospectivo en 5.353 pacientes, observaron una prescripción al alta hospitalaria del 88,9% para el AAS, del 69,7% para el clopidogrel, del 89,7% para los betabloqueantes, del 80,9% para los iSRA y del 83,5% para las estatinas; la prescripción del tratamiento completo fue tan sólo del 46,2%. Bi y cols.¹⁶², en un estudio prospectivo y multicéntrico en el que se incluyeron 2.901 pacientes, comprobaron que en el

momento del alta la prescripción de AAS fue del 92,7%, de clopidogrel del 44,6%, de iSRA del 75,7% y de estatinas del 80,4%; sin embargo, menos de la mitad de los pacientes, el 47,7%, fueron dados de alta con la combinación farmacológica que recomiendan las guías clínicas. Resultados similares han sido observados por otros autores¹⁶³. Trabajos posteriores han puesto de manifiesto unas tasas de prescripción más elevadas¹⁶⁴. Como ejemplo, Mathews y cols.¹⁶⁵, en un estudio reciente de cohortes longitudinal en el que reclutaron 7.955 pacientes, observaron una prescripción al alta del 98% para AAS, del 99,5% para ADPRi, del 93% para betabloqueantes, del 74% para iSRA y del 95% para estatinas.

En nuestro país, en una revisión de 22 estudios publicados entre 1995 y 2004 en pacientes con CI, se observó una importante variabilidad, aunque con una tendencia a una mayor prescripción¹⁶⁶. Las tasas de prescripción cuando el paciente fue dado de alta variaron entre el 72% y el 97,1% para antiagregantes; entre el 29% y el 68,3% en betabloqueantes; entre el 26,3% y el 52,2% en fármacos con acción sobre el sistema renina-angiotensina y entre el 4,5% y el 88,7% para hipolipemiantes. Los mismos autores, en un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 7.482 pacientes dados de alta hospitalaria por SCA y realizado en la Comunidad Valenciana en el 2008¹⁶⁷, demostraron una tasa de prescripción para antiagregantes del 92,8%, del 74,7% para betabloqueantes, del 77,2% para IECA o ARAII y del 87,1% para estatinas. Oliveras Vilà y cols.¹⁶⁸, en un estudio retrospectivo con 1.261 pacientes, han comunicado una prescripción al alta para AAS del 97,9%, del 88% para betabloqueantes, del 59,1% para iSRA y del 92% para estatinas. La prescripción conjunta de antiagregantes, iSRA y estatinas se contabilizó en el 53,9% de la serie. En un reciente estudio de cohortes multicéntrico y prospectivo, que recoge 917 pacientes con SCA reclutados en 29 hospitales españoles durante el 2008, se evaluó la prescripción para AAS, IECA y estatinas¹⁶⁹. Sólo el 53,3% fue dado de alta con los tres fármacos. La variabilidad de prescripción de los tres fármacos simultáneamente osciló entre el 23% y el 77% según el hospital analizado, siendo mayor la proporción en pacientes con HTA, FEVI < 45% y el estar incluido en un ensayo clínico, contrariamente a la insuficiencia renal, en que fue menor.

En cuanto al tratamiento del IAMCEST y su impacto en la morbilidad y mortalidad, Jernberg y cols.³⁵ analizaron el tratamiento y la mortalidad intrahospitalaria, a los 30 días y al primer año, en 61.238 pacientes reclutados entre 1996 y 2007. Se observó un incremento significativo en la utilización de reperfusión, del 66% al 79%; de la ICP, del 12% al 61%; y, de la revascularización, del 10% al 84%. Esta tendencia estadísticamente significativa también se observó en el uso de fármacos, sobre todo en la prescripción de clopidogrel que pasó del 0% al 82%, de betabloqueantes del 80% al 90%, de iSRA del 39% al 69% y de estatinas del 23% al 83%. En el periodo de tiempo analizado se evidenció un descenso significativo en la mortalidad intrahospitalaria, del 12,5% al 7,2%; del 15,0% al 8,6%, a los 30 días; y, del 21,0% al 13,3%, en el primer año. Esta tendencia significativa también ha sido observada por otros autores^{12,34}.

En nuestro país, el estudio MASCARA¹¹ presentó para 3.034 pacientes con SCASEST unas tasas de prescripción al alta del 83% para AAS, de otros antiagregantes del 1,1%, de clopidogrel del 55,1%, de doble antiagregación del 50%, de betabloqueantes del 69,4%, de IECA del 46%, de ARAI del 7,2% y de estatinas del 70%. Las tasas fueron similares para 4.431 pacientes con SCASEST y para 458 con SCA clasificable. En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Sicras Mainar y cols.¹⁹ en 632 pacientes con SCASEST, las tasas de prescripción fueron muy similares al estudio MASCARA¹¹: del 85% para AAS, del 57,1% para clopidogrel, del 8,2% para otros anticoagulantes, del 65,5% para iSRA y del 77,8% para estatinas. La distribución también fue similar en 338 pacientes con SCASEST. Por el contrario, en el estudio DIOCLES¹³ las tasas de prescripción fueron mayores que en los dos estudios anteriores. En 788 pacientes con SCASEST las tasas fueron del 97,3% para AAS, del 92,1% para clopidogrel, del 9,4% para otros anticoagulantes, del 88% para betabloqueantes, del 4,6% para ACA, del 79,3% para iSRA y del 96,3% para estatinas. La mortalidad hospitalaria de este estudio fue menor que la registrada en el MASCARA¹¹; del 4,1% frente al 5,7%; así mismo, a los seis meses de seguimiento, que fue del 3,8%, lo que confirma una tendencia a una mejora en los resultados, que los autores atribuyen al uso más frecuente de la reperfusión, la revascularización y la prevención secundaria.

Desde un punto de vista metodológico, creemos de interés señalar el trabajo de Auer y cols.¹⁷⁰. Estos autores encuentran un elevado cumplimiento en las

recomendaciones de las guías clínicas, que aumentaron al incluir las razones oportunas para la no prescripción terapéutica en el informe de alta de 1.260 pacientes con SCA. Por ejemplo, la tasa de prescripción para AAS fue del 99,4%, que aumentó al 100% cuando se tuvieron en cuenta las contraindicaciones por las que no se prescribió dicho fármaco. Lo mismo se observó para los ADPRi que pasaron del 99,8 al 100%, los iSRA, del 94,6% al 99,5% y las estatinas, del 98% al 98,6%. En este sentido, Tra y cols.¹⁶⁴, en una revisión de 2.471 pacientes dados de alta con diagnóstico de SCA en 13 hospitales en 2012, comprobaron que la prescripción completa con doble antiagregación plaquetaria fue del 49,1%, y aumentó un 20% si se incluían los casos cuya contraindicación estaba documentada en el informe de alta, si bien observaron una gran variabilidad, entre el 42,1% al 87%, según el hospital revisado.

Las características de estos trabajos quedan recogidas en la Tabla 3.

Tabla 3. Prescripción farmacológica asociada al tratamiento de prevención secundaria. Artículos seleccionados (*por orden de fecha de estudio*).

Artículo	Número pacientes	Fecha	AAS	Otros antiagregantes	Betabloqueantes	iSRA	Estatinas	Grupos terapéuticos
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA								
Wijeysundera y cols. ³³	16.640	1994-2005 (Ingreso)	1994: 78% 2005: 94%	0% 60%	40% 82%	23% 63%	9% 88%	
Sanfélix Gimeno y cols. ¹⁶⁶	33.808	1995-2004 (Alta)	1995: 72% 2004: 97,1%		29% 68,3%	26,3% 52,2%	4,5% 88,7%	
SÍNDROME CORONARIO AGUDO								
Setoguchi y cols. ³²	21.484	1995-2004 (Alta)		1995: 2,6% 2004: 50,9%	41,5% 71,6%	39,2% 50%	7,6% 50,7%	
Ho y cols. ¹⁶⁰	2.498	2003-2004 (Alta)	90,9%		86,6%		80,4%	3 GFT: 70,2%
Bramlage y cols. ¹⁶¹	5.353	2003-2004 (Alta)	88,9%	69,7%	89,7%	80,9%	83,5%	4 GFT: 46,2%
Bi y cols. ¹⁶²	2.901	2004-2006 (Alta)	92,7%	44,6%	70%	75,7%	80,4%	4 GFT: 47,7%
Hu y cols. ³⁷	5.599	2005-2011 (Ingreso)	2005: 81,9% 2011: 92,9%	61,8% 92,3%	45,4% 65,1%	46,7% 58,7%	57,7% 90,1%	4GFT: 24,9% 4 GFT: 42,8%
Ali y cols. ¹⁷¹	1.054	2006-2007 (Alta)	93,4%	75,8%	91,6%	70%	87,3%	≥ 3 GFT: 90,1%
Kirchmayer y cols. ¹⁷²	3.920	2006-2007 (Alta)	90,5%		60%	78,1%	77,8%	

Melloni y cols. ¹⁶³	1.077	2006-2008 (Alta)	93,4%	75,8%	91,2%	69,2%	87,5%	
Faridi y cols. ¹⁷³	20.976	2007-2010 (Alta)	97,5%	76,6%	96%	76,1%	89%	
Sanfélix Gimeno y cols. ¹⁶⁷	7.462	2008 (Alta)	92,8%		74,7%	77,2%	87,1%	
Auer y cols. ¹⁷⁰	1.260	2009-2010 (Alta)	99,4% Justificada: 100%	99,8% 100%	82% 93%	94,6% 99,5%	98% 98,6%	
Urbinati y cols. ¹⁷⁴	11.706	2009-2010 (Alta)	95,1%	88%	89,1%	85,9%	92,7%	
Mathews y cols. ¹⁶⁵	7.955	2010-2012 (Alta)	98%	99,5%	93%	74%	95%	
Oliveras Vil�� y cols. ¹⁶⁸	1.261	2010-2012 (Alta)	97,9%		88%	59,1%	92%	3 GFT: 53,9%
Tra y cols. ¹⁶⁴	2.471	2012 (Alta)	91,9% Justificada: 99,6%	88,6% 92%	89,8% 95,5%	64,9% 76,8%	92,8% 95,6%	5 GFT: 49,1% 69,1%
SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DE ST								
Ar��s y cols. ¹²	9.949	1995-2005 (Ingreso)	1995: 90,7% 2005: 96,3%	0% 61,8%	31,5% 82,1%	25,4% 73%	0% 80,7%	
Jernberg y cols. ³⁵	61.238	1996-2007 (Ingreso)	1996: 80% 2007: 90%	0% 82%	80% 90%	39% 69%	23% 83%	
McManus y cols. ³⁴	5.071	1997-2005 (Ingreso)	1997: 93,5% 2005: 95,5%		88,1% 94,1%	51,6% 74,5%	24,5% 69,3%	
Fox y cols. ³⁰	16.814	1999-2006 (Ingreso)	1999: 95,1% 2006: 96,7%		83,6% 94,3%	64,3% 85,8%	37,3% 85,4%	

Arós y cols. ¹²	6.433	2000-2005 (Alta)	2000: 82,6% 2005: 91,4%	28% 63%	56,7% 78,1%	46,2% 63,6%	45,4% 80,4%	
Sicras Mainar y cols. ¹⁹	632	2003-2007 (Alta)	85,1%	57,1%	72,4%	65,5%	77,8%	
Ferreira González y cols. ¹¹	3.034	2004-2005 (Alta)	83%	55,1%	69,4%	53,2%	70%	
Barrabés y cols. ¹³	788	2012 (Alta)	97,3%	92,1%	88%	79,3%	96,3%	

AAS: ácido acetilsalicílico; iSRA: inhibidores del sistema renina-angiotensina; GFT: grupo farmacoterapéutico.

1.6 Concepto de adherencia farmacológica

Se entiende por adherencia, según la OMS⁵¹, el grado en que el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario o ejecutar cambios del modo de vida) se corresponde con las recomendaciones acordadas con un profesional de la salud.

Dentro de este concepto, y en relación a la farmacoterapia, se puede diferenciar la no-adherencia primaria, cuando el paciente no se lleva la prescripción de la consulta, no retira el medicamento de la farmacia o no inicia el tratamiento, de la no-adherencia secundaria, que incluye la toma de medicación errática (tomar una dosis incorrecta, a horas incorrectas, olvidarse de tomar una o varias dosis o aumentar la frecuencia de la misma) y de la falta de persistencia o la interrupción del tratamiento de manera prematura⁵⁸.

Para conocer el grado de los diferentes tipos de adherencia al tratamiento, se pueden utilizar métodos directos o indirectos. Los métodos directos incluyen la observación directa de las tomas o la determinación del fármaco o sus metabolitos en un fluido corporal. Dentro de los métodos indirectos tenemos la entrevista personalizada, el recuento de medicación sobrante, los registros de dispensación, los cuestionarios o los métodos electrónicos⁵⁸.

Las tasas de adherencia obtenidas a partir de los registros de dispensación no proporcionan información directa sobre la ingesta del fármaco, pero sí de su disponibilidad por parte del paciente. Los cálculos de adherencia en base a estos datos asumen que el fármaco se consume a partir del día de la dispensación, se usa en base a la pauta prescrita y se consumen todas las unidades obtenidas. Por tanto, los registros de dispensación proporcionan al investigador una estimación del nivel más alto posible de consumo de medicamento y han sido ampliamente utilizados en el cálculo de la adherencia farmacológica por tratarse de un método no invasivo, objetivo, económico en su extracción^{175,176} y relacionado con datos de evolución clínica¹⁷⁷.

Existen múltiples medidas para el cálculo de la adherencia a partir de datos del control de la dispensación. Uno de los métodos más utilizados en investigación es la proporción de días cubiertos por las prescripciones médicas realizadas (*proportion of days*

covered for filled prescription, PDC), que equivale al porcentaje de días que el paciente dispone de un medicamento en relación a todo el periodo de estudio. Este índice se calcula con la siguiente fórmula:

$$PDC = \frac{N^{\circ}totaldecomprimidosdispensados/N^{\circ}decomprimidosdiarios}{N^{\circ}totaldedíasdelperiodoevaluado} \times 100$$

Para clasificar a un paciente como adherente, se establece el punto de corte de la PDC en el 80%^{38,44-46,48,178-183}. Sin embargo, algunos autores lo establecen en el 75%^{47,167} y otros establecen tres grupos: alta adherencia, si la PDC es $\geq 80\%$; intermedia, si está comprendida entre el 40% y el 79%; y, baja, cuando es $< 40\%$ ¹⁸⁴.

Otra fórmula utilizada para evaluar la adherencia es la tasa de posesión de la medicación (*medication possession ratio* MPR), que corresponde al número de días con medicación disponible para el paciente respecto a la duración total del estudio.

Ambas medidas han sido ampliamente utilizadas en patología cardiovascular^{54,185} y se recomiendan cuando se trata del análisis de datos de dispensación a partir de prescripciones vigentes, por presentar una buena correlación con el riesgo de hospitalización¹⁷⁶. No obstante, algunos estudios han demostrado que la PDC proporciona una estimación más conservadora de la adherencia que la MPR, especialmente cuando existe un cambio de tratamiento o una duplicidad terapéutica prescrita, donde la MPR puede exagerar la adherencia verdadera¹⁸⁶.

1.7 Adherencia farmacológica en el IAMCEST

La OMS ha estimado que, en los países desarrollados, la tasa de adherencia al tratamiento farmacológico en enfermedades crónicas es, aproximadamente, del 50%⁵¹. En Estados Unidos, la adherencia farmacológica en las ECV continúa siendo un problema alarmante⁵⁷; en un estudio publicado en 2011, la adherencia estimada para el AAS fue del 45,5%, del 54,1% para betabloqueantes, del 87,8% para antihipertensivos y del 64,6% para estatinas⁵⁶. Recientemente, Yusuf y cols.⁵⁹, han comprobado una adherencia subóptima del 62% en antiagregantes, del 40% en betabloqueantes, del 49,8% en antihipertensivos y

del 66,5% en estatinas, en países con un elevado nivel socioeconómico como Canadá, Suecia o Emiratos Árabes.

Aunque la tasa de adherencia al tratamiento postIAM ha mejorado, continúa siendo subóptima a largo plazo^{179,187}. Múltiples estudios han puesto de manifiesto que un número considerable de pacientes no mantienen el tratamiento de prevención secundaria en el primer año postIAM^{184,188-190}. Este abandono es más evidente durante los primeros seis meses^{191,192}. En este sentido, es importante recordar la estrecha relación entre la no adherencia terapéutica y el aumento de la morbimortalidad postIAM³⁸⁻⁵⁰.

1.7.1 Adherencia primaria

No es infrecuente que el paciente no retire el primer tratamiento prescrito, una vez es dado de alta hospitalaria. Desde una perspectiva general, Fisher y cols.¹⁹³, en un análisis de 423.616 prescripciones electrónicas analizadas, comprobaron que el 24% no eran retiradas de las oficinas de farmacia en los 180 días posteriores.

En relación a la adherencia primaria en el IAM es escasa la literatura disponible. Gislason y cols.¹⁹⁴ llevaron a cabo un estudio en 55.315 pacientes que habían sufrido un primer IAM en hospitales daneses entre los años 1995 y 2002; detectaron una adherencia primaria a los 30 días del 58,3% para betabloqueantes, del 29,1% para IECA y dentro de los primeros 180 días del 33,5% para estatinas. Si el inicio del tratamiento se producía de una manera temprana se detectó una mayor probabilidad de adherencia a corto y largo plazo.

Jackevicius y cols.³⁹, en un estudio de cohortes retrospectivo con 4.591 pacientes canadienses mayores de 65 años, estimaron la adherencia primaria como medicación prescrita al alta postIAM y dispensada dentro de los 120 días posteriores. Los autores comprobaron una elevada incidencia de no adherencia; el 21% de las prescripciones cardiológicas no fueron retiradas en el primer mes tras el alta. De los antiagregantes prescritos, excluido AAS, sólo se retiró el 50,6%, de los betabloqueantes el 89,4%, de los iSRA el 94,1%, y de las estatinas el 90,6%. En relación al impacto en la mortalidad en un año de seguimiento, los pacientes que tomaron correctamente la medicación tuvieron una mortalidad significativamente menor que aquellos con una adherencia incompleta o nula. Los factores que condicionaron significativamente una mejor adherencia fueron una

menor edad del paciente, los bajos ingresos económicos con un copago reducido, un menor número de fármacos previo al ingreso, el asesoramiento antes del alta y haber sido tratado por un cardiólogo.

Lauffenburger y cols.¹⁸³, en un estudio de cohortes retrospectivo con 85.017 pacientes en seguimiento durante 12 meses, objetivaron una adherencia primaria durante los 30 días postIAM del 76% en betabloqueantes, del 55% en iSRA y del 61% en estatinas. El análisis de regresión logística detectó menor adherencia en mujeres a los iSRA y betabloqueantes en relación a los hombres, sin objetivar diferencias raciales o étnicas en la adherencia primaria.

Las características de estos trabajos, las tasas de adherencia, los factores condicionantes y el impacto en la morbilidad y mortalidad quedan recogidos en la Tabla 4.

Tabla 4. Adherencia primaria. Artículos seleccionados: características, resultados y factores condicionantes (por orden de fecha de publicación).

Artículo	Estudio y ámbito	Población seleccionada	Nº de casos y fecha	Grupos terapéuticos	Objetivos y método
Gislason y cols. ¹⁹⁴	Estudio de cohortes retrospectivo National Hospital Registry (Dinamarca)	Pacientes ≥ 30 años con 1º IAM con prescripción dentro de los 30 días postalta y que permanecen vivos durante este periodo	55.315 pacientes 1995-2002	- Betabloqueantes - IECA - Estatinas	- Adherencia primaria a los 30 días de betabloqueantes e IECA, y a los 180 días de estatinas - Factores de riesgo de no-adherencia (modelo de regresión logística): ámbito asistencial del médico que inicia el tratamiento
Jackevicius y cols. ³⁹	Estudio de cohortes retrospectivo 104 hospitales de Ontario (Canadá)	Pacientes > 65 años con IAM y prescripción tras el alta hospitalaria Se excluyen los pacientes con tratamiento previo al ingreso y aquellos institucionalizados	4.591 pacientes 1999-2001	-Antiagregantes (excluye AAS) - Betabloqueantes - ACA - IECA - Estatinas	- Adherencia primaria a los 7, 14, 30, 90 y 120 días tras prescripción postalta - Factores de riesgo de no-adherencia (modelo de regresión de efectos mixtos): datos demográficos, comorbilidades, procedimientos intervencionistas, uso del sistema sanitario - Mortalidad tras un año postalta respecto a la adherencia a los 120 días (modelo de regresión de efectos mixtos)
Lauffenburger y cols. ¹⁸³	Estudio de cohortes retrospectivo Programa de prescripción Medicare Part D (EEUU)	Pacientes ≥ 65 años con IAM y prescripción dentro de los 30 días postalta, que permanecen vivos durante ese periodo Si existía tratamiento previo se considera la dispensación hasta 60 días postalta	85.017 pacientes 2008	- Betabloqueantes - iSRA - Estatinas	- Adherencia primaria dentro de los 30 días postalta tras prescripción - Factores de riesgo de no-adherencia primaria (modelo de regresión logística): edad y raza/etnia

Artículo	Variable de adherencia	Adherencia completa	Antiagregantes	Betabloqueantes	iSRA	Estatinas
Gislason y cols. ¹⁹⁴	Pacientes con una primera dispensación en los primeros 30 días postalta de betabloqueantes e IECA, y en los 180 días de estatinas			30 días: 58,3% 1995: 38,1% 2002: 67,9%	30 días: 29,1% 1995: 24,5% 2002: 35,5%	180 días: 33,5% 1995: 11,7% 2002: 63,0%
Jackevicius y cols. ³⁹	Primeras prescripciones recogidas a los 7, 14, 30, 90, 120 días tras el alta		30 días: 50,6 % 120 días: 55,7%	30 días: 89,4% 120 días: 92,0%	30 días: 94,1% 120 días: 96,2%	30 días: 90,6% 120 días: 94,8%
Lauffenburger y cols. ¹⁸³	Pacientes con una primera dispensación en los primeros 30 días postalta			30 días: 76%	30 días: 55%	30 días: 61%

Artículo	Factores proadherencia	Factores antiadherencia	Morbi/mortalidad
Gislason y cols. ¹⁹⁴	- Médico atención especializada	- Médico generalista - Médico sanidad privada	

Jackevicius y cols. ³⁹	<ul style="list-style-type: none"> - Menor edad - Bajos ingresos económicos con copago reducido - Gestión del caso por Cardiología o Medicina Interna - Asesoramiento en el momento del alta - Bajo nº de medicamentos antes del IAM - ICP hospitalaria 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia cardíaca - IAM previo - Creatinina elevada 	<p>Mortalidad 1 año postIAM: 12,8% en adherencia completa a los 120 días, 20,5% en adherencia no completa y 30,4% en nula adherencia. Significativamente superior en adherencia no completa que en completa, OR = 1,44 (IC95%, 1,15-1,79) y en completa respecto a nula OR = 1,80 (IC95%, 1,35-2,42)</p> <p>Variables que condicionan la mortalidad 1 año postIAM según modelo de regresión: mayor en edad avanzada, DM, insuficiencia cardíaca, depresión del segmento ST, niveles elevados de creatinina, frecuencia cardíaca elevada, nº de medicamentos preIAM, alto número de médicos preIAM. Inferior en baja frecuencia cardíaca, conciliación al alta y en TA sistólica alta</p>
Lauffenburger y cols. ¹⁸³	-	- Sexo femenino	

AAS: ácido acetilsalicílico; ACA: antagonistas del calcio; DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidor enzima convertidora de la angiotensina; ISRA: inhibidores del sistema renina-angiotensina; OR: odds ratio.

1.7.2 Adherencia secundaria

En cuanto a la adherencia secundaria, Choudhry y cols.¹⁷⁹, en un estudio de 33.646 pacientes, detectaron una mejora en la adherencia desde el año 1995 al 2003 en estatinas y betabloqueantes, a diferencia de los iSRA. La adherencia completa a los tres grupos de fármacos se incrementó significativamente del 29,1% al 46,4%. Entre los factores que condicionaron la adherencia incluyeron la raza y los antecedentes de HTA. Las mujeres fueron más adherentes a betabloqueantes y a iSRA, pero no a estatinas. Por el contrario, la adherencia fue menor en los pacientes con diagnóstico de EPOC y en los sometidos a un bypass coronario. A pesar de esta mejoría, los autores concluyen que la incidencia de no adherencia farmacológica permanecía extremadamente alta.

Ciertamente, parece confirmarse que la tasa de adherencia secundaria al tratamiento farmacológico postIAM ha mejorado sustancialmente con el tiempo pero, estudios más recientes ponen de manifiesto que continúa siendo subóptima, sobre todo a largo plazo, llegando en determinadas experiencias a estar por debajo del 30%^{49,50,195}.

Ho y cols.³⁸, en un estudio retrospectivo de cohortes, que incluyó 15.767 pacientes con una mediana de seguimiento de 4,1 años, definieron la adherencia como una PDC \geq 80%. Estos autores comprobaron una no adherencia del 28,8% para los betabloqueantes, del 21,6% para los iSRA y del 26% para las estatinas. Mediante el análisis multivariante, la no adherencia a los tres grupos se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa, con una mayor mortalidad cardiovascular, con una mayor proporción de reingreso hospitalario y una mayor frecuencia de necesidad de revascularización. La no adherencia fue más frecuente en pacientes jóvenes y en pacientes diagnosticados de depresión.

Tuppin y cols.⁴⁵ llevaron a cabo un estudio observacional con 11.604 pacientes supervivientes tras seis meses del alta hospitalaria y un seguimiento de 30 meses. Se consideraron adherentes los pacientes con una PDC \geq 80%. Durante el periodo de seguimiento, la proporción de pacientes no adherentes fue del 18,3% para antiagregantes, del 32% para betabloqueantes, del 22,7% en iSRA, del 24,0% en estatinas, y del 50% para la adherencia completa. El modelo de regresión logística demostró una adherencia reducida significativamente por la edad (\geq 75 años), por la comorbilidad asociada (neoplasia, enfermedad renal, EPOC, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o

depresión) y, paradójicamente, por una la cobertura sanitaria completa para personas de bajos ingresos económicos. El uso de tratamiento cardiológico previo o la implantación de un stent, antes o durante la hospitalización, aumentaron la adherencia. La no adherencia al tratamiento aumentó significativamente la mortalidad y la readmisión hospitalaria.

Choudhry y cols.⁴⁴, con el fin de evaluar el impacto del copago de la medicación en la adherencia, diseñaron un ensayo clínico y analizaron la evolución de 5.895 pacientes, 2.845 sin copago farmacéutico y 3.010 con copago. La mediana de seguimiento fue de 394 días y la adherencia se estimó mediante un MPR \geq 80%. Además, se evaluó la tasa de primer evento vascular o revascularización, el número total de eventos vasculares o revascularización y el gasto sanitario. En cuanto al primer punto, la adherencia en los pacientes con copago farmacéutico fue del 35,9% para iSRA, 45% para betabloqueantes, 49% para estatinas y 38,9% para los tres fármacos, significativamente menor que la observada en los pacientes sin copago, 41,1% para iSRA, 49,3% para betabloqueantes, 55,1% para estatinas y 43,9% para los tres fármacos. Un total de 562 pacientes, 18,8 por 100 pacientes/año, del grupo con copago padecieron un nuevo episodio vascular o precisaron revascularización, frente a 493, 17,6 por 100 pacientes/año, en el grupo sin copago farmacéutico, aunque la diferencia no fue significativa. Excluida la revascularización, 405 pacientes, 12,8 por 100 pacientes/año del grupo con copago padecieron un nuevo episodio vascular, frente a 329, 11 por 100 pacientes/año del grupo sin copago, siendo la diferencia significativa. Igualmente, la diferencia fue significativa en el número total de eventos vasculares, 729, 23,3 por 100 pacientes/año, del grupo de con copago farmacéutico frente a 622, 21,5 por 100 pacientes/año, del grupo sin copago. En cuanto al gasto sanitario, se observó, lógicamente un mayor gasto en consumo farmacéutico en los pacientes con cobertura total, pero un menor gasto sanitario en otros conceptos, que se tradujo en un menor gasto global en los pacientes sin copago, aunque la diferencia no fue significativa.

Kuepper-Nybelen y cols.⁴⁶ llevaron a cabo un estudio prospectivo en el que incluyeron 3.008 pacientes, con una supervivencia superior a un mes postIAM y una media de seguimiento de 4,2 años. Se registró una adherencia, definida por una PDC \geq 80%, del 21,8% para los antiagregantes, del 9,4% para los betabloqueantes, del 45,6% para los iSRA y del 45,1% para los fármacos hipolipemiantes. Un 39,7% cumplimentó la definición de

adherencia a las guías de práctica clínica: tres o cuatro fármacos de los grupos recomendados, activos en el mismo día y durante al menos un 50% del periodo de seguimiento. La mortalidad de los pacientes con adherencia al tratamiento fue significativamente menor, 17,3% frente al 32,4% de los no adherentes. Igualmente, registraron un aumento de la mortalidad por cualquier causa del 28% en aquellos pacientes con una baja adherencia y una reducción del 8% en la mortalidad por cualquier causa cada 10% de aumento en el número de pacientes adherentes a las guías. La no adherencia fue significativamente mayor en pacientes de mayor edad, mujeres, presencia de enfermedades inflamatorias crónicas, insuficiencia cardíaca y ángor, así como aquellos que precisaron de un mayor número de visitas médicas un año antes de sufrir el IAM o los que precisaron de una estancia hospitalaria mayor. Ante estos resultados, los autores concluyen que la adherencia secundaria en estos pacientes debe mejorarse.

Kirchmayer y cols.¹⁷², en un estudio elaborado tras 12 meses de alta hospitalaria postIAM y definida la adherencia como densidad de uso y cobertura terapéutica calculada a partir de la dosis diaria definida (DDD), comprobaron que el porcentaje de pacientes con cobertura terapéutica $\geq 80\%$ era 81,9% para antiagregantes, 17,8% para los betabloqueantes, 64,4% para los iSRA y 76,1% para las estatinas. El análisis multivariado mostró diferencias en el género y la edad del paciente en la adherencia a la politerapia, siendo peor en las mujeres y en pacientes con edad comprendida entre 71-80 años. No observaron diferencias en el nivel socioeconómico de los pacientes.

Estos mismos autores⁴⁷, en un estudio llevado a cabo para comprobar el impacto de la adherencia secundaria, determinada por una PDC $\geq 75\%$, en la mortalidad y en el reinfarto, con una mediana de seguimiento de 994,5 días, observaron una adherencia del 69,2% para antiagregantes, del 10,1% para betabloqueantes, del 62,3% para iSRA y del 64,4% para estatinas. La mortalidad se observó en 841 pacientes y el reinfarto en 778, con una mortalidad aproximada del 50%. La completa adherencia a los cuatro grupos de fármacos se asoció a una reducción significativa de la mortalidad total del 65% y a una reducción en el riesgo de reinfarto del 80%. La mortalidad y el riesgo de reinfarto se relacionaron significativamente con la no adherencia farmacológica.

Kulik y cols.⁴⁸, siguiendo la metodología utilizada en un ensayo clínico aleatorio publicado anteriormente por este grupo de trabajo⁴⁴, estimaron el impacto de la ausencia

de copago farmacéutico en el gasto farmacéutico en pacientes con IAM sometidos a bypass coronario. Se incluyeron 1.052 tratados mediante bypass coronario y 4.803 que no fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. Los pacientes con una cobertura completa, tanto sometidos como no a un bypass coronario, mostraron un aumento significativo en la $PDC \geq 80\%$ a los betabloqueantes, a iSRA, a estatinas, y para los tres fármacos conjuntamente. La ausencia de copago farmacéutico en pacientes con bypass coronario se asoció con una reducción del 9,1% en la aparición de nuevos eventos vasculares mayores o revascularización, aunque no de manera significativa. Estos resultados también se confirmaron en pacientes no sometidos a bypass coronario. En cuanto al impacto económico, en el grupo con cobertura completa el paciente, lógicamente, pagó menos por medicación que el grupo con cobertura parcial, sin embargo, no se objetivó un gasto superior en la totalidad del proceso.

El estudio anteriormente citado de Sanfélix Gimeno y cols.¹⁶⁷, realizado en 2008, comprobó, tras nueve meses de seguimiento, una adherencia secundaria (definida por una $PDC \geq 75\%$) del 69,9% para antiagregantes, del 43,3% para betabloqueantes, del 45,4% para iSRA y del 58,8% para estatinas. Aproximadamente el 18% de los pacientes no tomó ningún tipo de fármaco prescrito tras el alta hospitalaria y el 47,55% cumplimentó el tratamiento, con una $PDC \geq 75\%$ a tres o más grupos terapéuticos. El análisis de regresión logística demostró una adherencia menor en pacientes con otras formas de SCA distinto del IAM, en pacientes menores de 45 años, en mujeres, en caso de copago, en pacientes de nacionalidad extranjera y en determinadas comorbilidades como demencia, cáncer, derrame cerebral, insuficiencia renal crónica y EPOC, siendo mayor en los pacientes con HTA o con hiperlipidemia.

Lauffenburger y cols.¹⁸³, en un estudio ya citado, comprobaron que a los 12 meses de seguimiento las tasas de adherencia fueron del 66%, 63% y 66% para betabloqueantes, iSRA y estatinas, respectivamente. En relación al impacto del género y la raza o etnia en la adherencia a largo plazo, tomando como referente a los hombres de raza blanca, la adherencia fue menor en las mujeres de raza negra e hispana.

Hamood y cols.⁴⁹, en un estudio retrospectivo con 4.655 pacientes supervivientes al menos un año postIAM reclutados entre 2005 y 2010, y con una mediana de seguimiento de 4,53 años, comprobaron una $PDC \geq 80\%$ por debajo del 60% en el análisis de cada una

de los cuatro grupos terapéuticos, con una adherencia completa de sólo el 18,2%. La no adherencia a AAS, a estatinas, a iSRA o a los cuatro grupos terapéuticos de manera concomitante condicionó significativamente una mayor mortalidad por cualquier causa. Resultados similares, con una PDC $\geq 75\%$, han sido comunicados por Lenzi y cols.⁵⁰, con un 21% de pacientes adherentes a tres principios activos y sólo un 6,2% con adherencia completa, en una serie de 3.963 pacientes reclutados entre 2008 y 2011 y con una mediana de seguimiento de 2,8 años. También establecieron una relación entre la mortalidad total y la adherencia secundaria a cada uno de los cuatro grupos terapéuticos y a la toma conjunta de al menos tres de los cuatro grupos.

Faridi y cols.¹⁷³, en un estudio retrospectivo que incluía 20.976 pacientes reclutados entre 2007 y 2010, comprobaron una adherencia, PDC $\geq 80\%$, a los 90 días y al año del 64,2% y 63,5% para antiagregantes, del 68,7% y 61,1% para betabloqueantes, del 63,8% y 59,4% para iSRA, y del 63,4% y 58,8% para estatinas. La adherencia estuvo condicionada por el seguimiento del paciente, por cuanto que aquellos cuya primera visita tras el alta hospitalaria fue posterior a las seis semanas la adherencia fue significativamente peor.

Di Martino y cols.¹⁹⁵, en una serie de 9.606 pacientes reclutados entre 2007 y 2010 y con una media de seguimiento de 628 días, objetivaron una adherencia, con una MPR $\geq 0,75$, a antiagregantes del 76,8%, del 52,9% a betabloqueantes, del 66,7% a iSRA y del 72,6% a estatinas, siendo del 63% al menos a tres fármacos y del 28% completa. Fueron menos adherentes las mujeres, los pacientes menores de 55 años y los mayores de 85 años, así como los que referían antecedentes cardiológicos, enfermedades hematológicas o EPOC. Por el contrario, la adherencia fue mayor en los pacientes con una estancia hospitalaria mayor de siete días, con un manejo al alta por especialistas en cardiología, los sometidos a ICP y los que seguían tratamiento previo al IAM con betabloqueantes, iSRA o estatinas. Además, comprobaron una mayor influencia en la adherencia por parte del hospital responsable del alta hospitalaria que de los equipos de primaria que realizaron el seguimiento del paciente.

Determinados autores han tratado el cumplimiento terapéutico desde la persistencia con unos resultados comparables a los obtenidos en la adherencia^{160,162,163,171,196}. Como ejemplo, Mathews y cols.¹⁶⁵, en un estudio de cohortes longitudinal con 7.955 pacientes diagnosticados de IAM entre 2010 y 2012, comprobaron

una persistencia $\geq 80\%$ a los seis meses del alta hospitalaria del 69%. Este mismo grupo de trabajo en un reciente estudio observacional longitudinal con 7.425 pacientes sometidos a ICP, han objetivado una persistencia subóptima en aproximadamente un 30% de los pacientes¹⁹⁷.

Las características de estos trabajos, las tasas de adherencia, los factores condicionantes y el impacto en la morbilidad y mortalidad quedan recogidos en la Tabla 5.

Tabla 5. Adherencia secundaria. Artículos seleccionados: características, resultados y factores condicionantes (por orden de fecha de publicación).

Artículo	Estudio y ámbito	Población seleccionada	Nº de casos y fecha	Grupos terapéuticos	Objetivos y método
Choudhry y cols. ¹⁷⁹	Estudio de cohortes retrospectivo Medicare (Pennsylvania, New Jersey. EEUU)	Pacientes ≥ 65 años con 1º IAM y prescripción dentro de los primeros 90 días tras alta de al menos uno de los grupos terapéuticos	33.646 pacientes 1995-2003	- Betabloqueantes - iSRA - Estatinas	- Adherencia secundaria durante un año postalta (PDC $\geq 80\%$) - Factores de riesgo de no-adherencia (modelo de regresión logística): datos demográficos, comorbilidades, procedimientos intervencionistas, uso del sistema sanitario
Ho y cols. ³⁸	Estudio de cohortes retrospectivo Kaiser Permanente of Colorado, Denver (EEUU)	Pacientes con enfermedad arterial coronaria (IAM, ICP, bypass coronario)	15.767 pacientes 2000-2005	- Betabloqueantes - iSRA - Estatinas	- Adherencia secundaria durante todo el periodo de estudio (PDC $\geq 80\%$) - Factores de riesgo de no-adherencia (χ^2 y t de Student): datos demográficos, comorbilidades, procedimientos intervencionistas - Mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, hospitalización por IAM o insuficiencia cardíaca y revascularización coronaria (modelo de riesgo proporcional de Cox)
Tuppin y cols. ⁴⁵	Estudio de cohortes retrospectivo Système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie (Francia)	Pacientes con IAM y al menos una dispensación de cada uno de los grupos terapéuticos, que permanecen vivos al menos 6 meses tras el alta	11.604 pacientes Enero-Junio de 2006	- Antiagregantes - Betabloqueantes - iSRA - Estatinas	- Adherencia secundaria durante todo el periodo de estudio (PDC $\geq 80\%$) - Factores de riesgo de no-adherencia (modelo de regresión logística): datos demográficos, procedimientos intervencionistas - Mortalidad y reingreso de origen cardiovascular (Kaplan-Meier, modelo riesgo proporcional de Cox)

Choudhry y cols. ⁴⁴	Ensayo clínico controlado y aleatorio (MI FREE Trial) Aetna seguro médico (EEUU)	Pacientes < 65 años dados de alta con IAM y aleatorizados a un plan con cobertura total de la prestación farmacéutica o con cobertura normal	5.855 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - Betabloqueantes - iSRA - Estatinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia secundaria durante todo el periodo de estudio (MPR \geq 80%) - Primer evento vascular mayor o revascularización (modelo de riesgo proporcional de Cox) - Nº de eventos vasculares mayores o revascularización (modelo de riesgo proporcional de Cox) - Costes sanitarios (comparación de medias)
Kuepper-Nybelén y cols. ⁴⁶	Estudio de cohortes prospectivo Health insurance AOK Hesse (Alemania)	Pacientes con IAM Se excluyen los pacientes que fallecen los 30 primeros días postalta o con IAM durante los dos años previos al ingreso	3.008 pacientes 2001-2007	<ul style="list-style-type: none"> - Antiagregantes - Betabloqueantes - iSRA - Hipolipemiantes 	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia secundaria durante todo el periodo de estudio en base a DDD (PDC \geq 80%) - Adherencia a la guía: 3 o 4 fármacos de los grupos recomendados, activos en el mismo día y durante al menos un 50% del periodo de seguimiento - Factores de riesgo de no-adherencia (modelo de regresión logística): datos demográficos, enfermedades crónicas, asistencia sanitaria, prescripción de fármacos - Mortalidad por cualquier causa (modelo de riesgo proporcional de Cox)
Kirchmayer y cols. ¹⁷²	Estudio de cohortes retrospectivo Hospital regional de Lazio (Italia)	Pacientes con IAM y residentes en Roma Se excluyen los pacientes con edades inferiores a 35 años o superiores a 80 y aquellos con estancias hospitalarias superiores a 38 días	3.920 pacientes 2006-2007	<ul style="list-style-type: none"> - Antiagregantes - Betabloqueantes - iSRA - Estatinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia secundaria durante el primer año definida como densidad de uso (Nº de cajas dispensadas/tiempo de seguimiento) y cobertura terapéutica calculada a partir de las DDD (\geq 80%) - Adherencia a la politerapia: recogida de al menos 6 cajas de los 4 grupos recomendados - Factores de riesgo de no-adherencia a politerapia (modelo de regresión logística): edad, sexo y nivel económico
Kirchmayer y cols. ⁴⁷	Estudio de cohortes retrospectivo Hospital regional de Lazio (Italia)	Pacientes entre 35 y 100 años con IAM Se excluyen los pacientes con patología coronaria los 9 años previos y aquellos con menos de 30 días en seguimiento	6.880 pacientes 2006-2009	<ul style="list-style-type: none"> - Antiagregantes - Betabloqueantes - iSRA - Estatinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia secundaria durante todo el periodo de estudio en base a DDD (PDC \geq 75%) - Mortalidad total y reinfarcto en relación a la adherencia (modelo de regresión logística)

Kulik y cols. ⁴⁸	Ensayo clínico controlado y aleatorio (MI FREE Trial) Aetna seguro médico (EEUU)	Pacientes < 65 años con IAM y aleatorizados a un plan con cobertura total de la prestación farmacéutica o con cobertura normal, sometidos o no a bypass coronario	5.885 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - Betabloqueantes - iSRA - Estatinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia secundaria durante todo el periodo de estudio (MPR \geq 80%) - Nº de eventos vasculares mayores o revascularización (modelo de riesgo proporcional de Cox) - Primer evento vascular mayor o revascularización (modelo de riesgo proporcional de Cox) - Costes sanitarios (comparación de medias)
Sanfélix-Gimeno y cols. ¹⁶⁷	Estudio de cohortes retrospectivo Agencia Valenciana de Salud. Valencia (España)	Pacientes \geq 35 años con SCA con al menos una prescripción de uno de los grupos terapéuticos recomendados y una consulta al médico de Atención Primaria Se excluyen los pacientes que fallecen antes de los 30 días postalta	7.462 pacientes 2008	<ul style="list-style-type: none"> - Antiagregantes - Betabloqueantes - iSRA - Estatinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia secundaria a los 9 meses tras el alta (PDC \geq 75%) - Factores de riesgo de no-adherencia (modelo de regresión logística): datos sociodemográficos y clínicos
Lauffenburger y cols. ¹⁸³	Estudio de cohortes retrospectivo Programa de prescripción Medicare Part D. (EEUU)	Pacientes \geq 65 años con IAM y prescripción dentro de los 30 días postalta, que permanecen vivos durante este periodo	85.017 pacientes 2008	<ul style="list-style-type: none"> - Betabloqueantes - iSRA - Estatinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia secundaria durante todo el periodo de estudio (PDC \geq 80%) - Factores de riesgo de no-adherencia secundaria (modelo de regresión logística): sexo y raza/etnia
Hamood y cols. ⁴⁹	Estudio de cohortes retrospectivo Leumit Health Services. Israel	Pacientes \geq 50 años con 1º IAM que permanecen vivos al menos 1 año tras el alta, y con prescripción de al menos uno de los grupos terapéuticos	4.655 pacientes 2005-2010	<ul style="list-style-type: none"> - Antiagregantes (AAS) - Betabloqueantes - iSRA - Estatinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia secundaria durante todo el periodo de estudio (PDC \geq 80%) - Mortalidad global (Kaplan-Meier, modelo de riesgo proporcional de Cox)

Lenzi y cols. ⁵⁰	Estudio de caso-control Local Health Authority (LHA). Bologna (Italia)	Pacientes ≥ 60 años con IAM y con un seguimiento mínimo de un mes Se excluyen aquellos con estancia hospitalaria > 35 días o < 2 días o $> 50\%$ del tiempo de estudio	3.963 pacientes 2008-2011	<ul style="list-style-type: none"> - Antiagregantes - Betabloqueantes - iSRA - Estatinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia secundaria durante todo el periodo de estudio en base a DDD ($PDC \geq 75\%$) - Mortalidad por cualquier causa (modelo de regresión logística)
Faridi y cols. ¹⁷³	Estudio de cohortes retrospectivo Programa de prescripción Medicare Part D (EEUU)	Pacientes > 65 años con IAM y prescripción dentro de los 90 días postalta, que permanecen vivos durante ese periodo	20.976 pacientes 2007-2010	<ul style="list-style-type: none"> - Antiagregantes - Betabloqueantes - iSRA - Estatinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia secundaria a los 90 días y al primer año ($PDC \geq 80\%$) - Factores de riesgo de no-adherencia (modelo de regresión de efectos mixtos): tiempo hasta la primera visita de seguimiento
Di Martino y cols. ¹⁹⁵	Estudio de cohortes retrospectivo Information Systems of the Lazio Region (Italia).	Pacientes entre 35 y 100 años con IAM Se excluyen los pacientes con patología coronaria los 9 años previos y aquellos con menos de 30 días en seguimiento	9.606 pacientes 2007-2010	<ul style="list-style-type: none"> - Antiagregantes - Betabloqueantes - iSRA - Estatinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia secundaria durante todo el periodo de estudio calculada a partir de las DDD ($MPR \geq 0,75$) - Factores de riesgo de no-adherencia (modelo multinivel): datos sociodemográficos, comorbilidades, procedimientos intervencionistas, características del ingreso, origen de la prescripción, tratamientos previos

Artículo	Variable de adherencia	Adherencia según GFT	Antiagregantes	Betabloqueantes	iSRA	Estatinas
Choudhry y cols. ¹⁷⁹	Pacientes con $PDC \geq 80\%$ tras 1 año postIAM	1995: 3 GFT con $PDC \geq 80\%$: 29,1% 2003: 3 GFT con $PDC \geq 80\%$: 46,4%		1995: 51% 2003: 62%	1995: 52% 2003: 54%	1995: 39% 2003: 56%
Ho y cols. ³⁸	Pacientes con $PDC \geq 80\%$ durante una media seguimiento de 4,1 años			71,2%	78,4%	74%

Tuppin y cols. ⁴⁵	Pacientes con PDC > 80% durante una media de seguimiento de 30 meses	4 GFT con PDC > 80%: 50%	81,7%	68%	77,3%	76%
Choudhry y cols. ⁴⁴	Pacientes con MPR ≥ 80% durante una media de seguimiento de 394 días	3 GFT con MPR ≥ 80% (copago normal): 38,9% 3 GFT con MPR ≥ 80% (sin copago): 43,9%		Copago normal: 45% Sin copago: 49,3%	Copago normal: 35,9% Sin copago: 41,1%	Copago normal: 49% Sin copago: 55,1%
Kuepper-Nybelen y cols. ⁴⁶	Pacientes con PDC ≥ 80% durante una media de seguimiento de 4,2 años	≥ 3 GFT el mismo día y durante el 50% del tiempo de observación: 39,7%	21,8%	9,4%	45,6%	45,1%
Kirchmayer y cols. ¹⁷²	Pacientes con cobertura terapéutica ≥ 80% durante 12 meses de seguimiento	4 GFT con dispensación de al menos 6 cajas: 42%	81,9%	17,8%	64,4%	76,1%
Kirchmayer y cols. ⁴⁷	Pacientes con PDC ≥ 75% durante una media de seguimiento de 994,5 días		69,2%	10,1%	62,3%	64,4%
Kulik y cols. ⁴⁸	Pacientes con MPR ≥ 80% durante una media de seguimiento de 394 días					
Sanfélix-Gimeno y cols. ¹⁶⁷	Pacientes con PDC ≥ 75% a los 9 meses de seguimiento	4 GFT con PDC ≥ 75%: 18% ≥ 3 GFT con PDC ≥ 75%: 47,6%	69,9%	43,3%	45,4%	58,8%
Lauffenburger y cols. ¹⁸³	Pacientes con PDC ≥ 80% a los 12 meses de seguimiento			66%	63%	66%
Hamood y cols. ⁴⁹	Pacientes con PDC ≥ 80% durante una media de seguimiento de 4,5 años	4 GFT con PDC ≥ 80%: 18,2% ≥ 1 GFT con PDC ≥ 80%: 78,8%	54,7%	46,6%	50,3%	55,3%

Lenzi y cols. ⁵⁰	Pacientes con PDC $\geq 75\%$ durante una media de seguimiento de 2,8 años	4 GFT con PDC $\geq 75\%$: 6,2% ≥ 3 GFT con PDC $\geq 75\%$: 27,2%	58,7%	17,5%	58,3%	33,8%
Faridi y cols. ¹⁷³	Pacientes con PDC $\geq 80\%$ a los 90 días y 1 año postalta		90 días < 6 semanas: $\approx 65\%$ > 6 semanas: 57,1% 1 año < 6 semanas: $\approx 65\%$ > 6 semanas: 57,7%	90 días < 6 semanas: $\approx 70\%$ > 6 semanas: 61,3% 1 año < 6 semanas: $\approx 62\%$ > 6 semanas: 56%	90 días < 6 semanas: $\approx 65\%$ > 6 semanas: 56,8% 1 año < 6 semanas: $\approx 55\%$ > 6 semanas: 49,5%	90 días < 6 semanas: $\approx 64\%$ > 6 semanas: 58,3% 1 año < 6 semanas: $\approx 57\%$ > 6 semanas: 51,2%
Di Martino y cols. ¹⁹⁵	Pacientes con MPR $\geq 0,75$ durante una media de seguimiento de 628 días	4 GFT con MPR $\geq 0,75$: 28% ≥ 3 GFT con MPR $\geq 0,75$: 63%	76,8%	52,9%	66,7%	72,6%

Artículo	Factores proadherencia	Factores antiadherencia	Morbi/mortalidad
Choudhry y cols. ¹⁷⁹	<ul style="list-style-type: none"> - Mujer (betabloqueantes y iSRA) - Raza blanca - HTA - Residencia 	<ul style="list-style-type: none"> - EPOC - Bypass coronario (iSRA y estatinas) 	

Ho y cols. ³⁸	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrilación auricular (estatinas) - Bypass coronario (estatinas) 	<ul style="list-style-type: none"> - Menor edad - Mujer (estatinas) - Fumadores (estatinas y iSRA) - Bypass coronario (betabloqueantes) - ICP (betabloqueantes y iSRA) - Insuficiencia cardiaca (iSRA) - EPOC (betabloqueantes y iSRA) - ECV (betabloqueantes y iSRA) - Demencia (betabloqueantes y iSRA) - Depresión - HTA (betabloqueantes) 	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad por cualquier causa si PDC < 80%: Betabloqueantes, HR = 1,50 (IC95%, 1,33-1,71); iSRA, HR = 1,74 (IC95%, 1,52-1,98); Estatinas, HR = 1,85 (IC95%, 1,63-2,09) - Mortalidad cardiovascular si PDC < 80%: Betabloqueantes, HR = 1,53 (IC95%, 1,62-2,01); iSRA, HR = 1,66 (IC95%, 1,26-2,20); Estatinas, HR = 1,62 (IC95%, 1,12-2,20) - Hospitalización por IAM o insuficiencia cardiaca si PDC < 80%: Betabloqueantes, HR = 1,10 (IC95%, 0,99-1,23); iSRA, HR = 1,40 (IC95% 1,25-1,57); Estatinas, HR = 1,35 (IC95%, 1,21-1,50) - Revascularización coronaria si PDC < 80%: Betabloqueantes, HR = 1,15 (IC95%, 1,04-1,27); iSRA, HR = 1,32 (IC95%, 1,18-1,48); Estatinas, HR = 1,11 (IC95%, 1,01-1,22)
Tuppin y cols. ⁴⁵	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento cardiológico previo - Stent coronario previo o durante el ingreso 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad ≥ 75 años - Comorbilidad: neoplasia, enfermedad renal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, EPOC, depresión - Cobertura sanitaria en paciente con bajos recursos 	<p>Mortalidad y reingreso de origen cardiovascular si PDC ≤ 80%: Antiagregantes, HR = 1,19 (p < 0,05); Betabloqueantes, HR = 0,9 (p > 0,05); iSRA, HR = 1,32 (p < 0,05); Estatinas, HR = 1,58 (p < 0,0001) y combinación de los cuatro grupos, HR = 1,43 (p < 0,0001)</p>
Choudhry y cols. ⁴⁴	<ul style="list-style-type: none"> - Eliminación del copago 		<ul style="list-style-type: none"> - Primer evento vascular mayor o revascularización si cobertura total: HR = 0,93 (IC95% 0,82–1,04) - Primer evento vascular si cobertura total: HR = 0,86 (IC95% 0,74–0,99) - Nº de eventos vasculares mayores o revascularización si cobertura total: HR = 0,89 (IC95% 0,80–0,99)

Kuepper-Nybelen y cols. ⁴⁶		<ul style="list-style-type: none"> - Mujer - Edad avanzada - Insuficiencia cardiaca - Enfermedades inflamatorias cónicas - Ángor - Larga estancia hospitalaria - Mayor número de visitas médicas un año antes de sufrir el IAM 	Mortalidad por cualquier causa si adherencia a la guía: HR = 0,84 (IC95% 0,70-1,00), HR ajustada = 0,72 (IC95% 0,60-0,86)
Kirchmayer y cols. ¹⁷²		<ul style="list-style-type: none"> - Mujer - Edad > 70 años 	
Kirchmayer y cols. ⁴⁷		<ul style="list-style-type: none"> - Mujer 	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad cardiovascular si PDC ≥ 75%: a 1 fármaco, OR = 0,68 (IC 95%, 0,53-0,87); a 2 fármacos, OR = 0,59 (IC 95%, 0,47-0,76); a 3 fármacos, OR = 0,59 (IC 95%, 0,46-0,76) y a los 4 fármacos, OR = 0,35 (IC 95%, 0,21-0,59) - Reinfarto si PDC ≥ 75%: a 1 fármaco, OR = 0,73 (IC 95%, 0,57-0,97); a 2 fármacos, OR = 0,49 (IC 95%, 0,38-0,62); a 3 fármacos, OR = 0,37 (IC 95%, 0,28-0,47) y a los 4 fármacos, OR = 0,23 (IC 95%, 0,15-0,37)
Kulik y cols. ⁴⁸	<ul style="list-style-type: none"> - Eliminación del copago - Bypass coronario (betabloqueantes) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bypass coronario (ISRA) 	<ul style="list-style-type: none"> - Primer evento vascular mayor o revascularización si cobertura total: con bypass, HR = 0,91 (IC95% 0,66–1,25); sin bypass, HR = 0,93 (IC95% 0,82-1,06) - Nº de eventos vasculares mayores o revascularización si cobertura total: con bypass, HR = 0,91 (IC95% 0,68–1,21); sin bypass, HR = 0,90 (IC95% 0,80–1,01)
Sanfélix-Gimeno y cols. ¹⁶⁷	<ul style="list-style-type: none"> - HTA - Dislipemia 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad < 45 años - SCA distinto de IAM - Copago - Nacionalidad no española - Comorbilidad: demencia, cáncer, ACV, IRC, EPOC 	

Lauffenburger y cols. ¹⁸³		- Mujer hispana/negra	
Hamood y cols. ⁴⁹			<ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad por cualquier causa si PDC < 80%: 4 GFT frente a < 4 GFT, HR = 1,38 (IC95% 1,06-1,80) - Mortalidad por cualquier causa si PDC < 80%: Antiagregantes, HR = 1,28 (IC95% 1,11-1,47); iSRA, HR = 1,57 (IC95% 1,16-2,14) sólo en pacientes con insuficiencia cardíaca; Estatinas, HR = 1,36 (IC95% 1,18-1,57). No diferencia en adherencia a Betabloqueantes
Lenzi y cols. ⁵⁰	- Menor edad del paciente		<ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad por cualquier causa si PDC ≥ 75%: ≥ 3 GFT frente a < 3 GFT, IRR = 0,41 (IC95% 0,33-0,50) - Mortalidad por cualquier causa si PDC ≥ 75%: Antiagregantes, IRR = 0,73 (IC95% 0,63-0,84); Betabloqueantes, IRR = 0,71 (IC95% 0,57-0,87); iSRA, IRR = 0,57 (IC95% 0,50-0,66); Estatinas, IRR = 0,59 (IC95% 0,50-0,71)
Faridi y cols. ¹⁷³		- Primera visita de seguimiento posterior a las 6 semanas tras el alta	
Di Martino y cols. ¹⁹⁵	<ul style="list-style-type: none"> - Alta hospitalaria por Cardiología - Estancia hospitalaria > 7 días - ICP - Prescripción 12 meses previos de betabloqueantes, iSRA o estatinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Mujer - Edad ≥ 85 años - Comorbilidades: neoplasias malignas, dislipemia, obesidad, insuficiencia cardíaca u otras enfermedades cardíacas, cerebrovasculares, de arterias y arteriolas, hematológicas, EPOC, nefropatías crónicas, hemorragia gastroesofágica 	

AAS: ácido acetilsalicílico; ACA: antagonistas del calcio; ACV: accidente cerebrovascular; DDD: dosis diaria definida; GFT: grupo farmacoterapéutico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidor enzima convertidora de la angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica; IRR: incidence rate ratio; iSRA: inhibidores del sistema renina-angiotensina; MPR: tasa de posesión de medicación; OR: odds ratio; PDC: proporción de días cubiertos; SCA: síndrome coronario agudo.

1.8 Factores que condicionan la adherencia en el IAMCEST

La falta de adherencia al tratamiento no es exclusivamente el resultado de una mala decisión por parte del paciente. Es un proceso complejo en el que están implicados múltiples factores que van desde actitudes atribuibles al propio paciente hasta el sistema de atención de salud, pasando por la relación médico-enfermo^{53-55,58,60}.

A modo de resumen, entre los factores asociados al paciente se han estudiado el género^{38,46,47,50,172,179,183,194,195}, la edad^{38,39,45,46,167,172,194,195,198}, la raza o el país de origen^{167,179,183} y el nivel socioeconómico o educativo^{39,45,172,198}, con resultados contradictorios.

Entre los factores clínicos la existencia de FRCV como la HTA^{167,179} o la dislipemia¹⁶⁷ pueden favorecer la adherencia. También la diversa comorbilidad que padecen estos pacientes ha sido relacionada con la adherencia^{39,45,46,167,179,195,198,199}. Los tratamientos asociados, que aumentan la complejidad, pueden favorecer la no adherencia^{182,198}, o, por el contrario, la prescripción de tratamientos cardiológicos previos al IAM puede tener un impacto positivo en la misma^{45,195}. La realización de un bypass coronario o una ICP comporta resultados también dispares en lo que adherencia farmacológica se refiere^{38,39,45,48,179,195}.

Una buena relación médico-enfermo^{39,194,195}, así como el asesoramiento al paciente por parte del farmacéutico puede mejorar la adherencia^{200,201}.

Factores relacionados con el sistema sanitario como el nivel de desarrollo socioeconómico del país⁵⁹ o el copago pueden tener un impacto en la adherencia^{44,48,167,179}.

Otros factores como un tratamiento terapéutico más “consolidado”, con pocas visitas a la farmacia, así como aquellos con menos visitas al médico y menos días de hospitalización pueden favorecer la adherencia^{45,46,179,182}. Igualmente, un seguimiento ambulatorio precoz, una vez el paciente es dado de alta hospitalaria, puede mejorar la adherencia¹⁷³.

2. OBJETIVOS

Todos los pacientes que han sufrido un IAMCEST tipo 1 asociado a la presencia de arterioesclerosis deben recibir tratamiento farmacológico como prevención secundaria, salvo muy determinadas excepciones, con el objetivo de reducir la morbimortalidad. La infraprescripción, la falta de adherencia y los factores que dificultan la toma correcta de la medicación, afectan a la consecución de resultados en salud en estos pacientes, con un impacto significativo en nuestro sistema sanitario. El manejo terapéutico ha mejorado sustancialmente con el paso de los años, sin embargo, un número considerable de pacientes abandona el tratamiento. Dado los antecedentes del tema, la presente investigación supone la evaluación retrospectiva de un grupo de pacientes con un primer episodio de IAMCEST, con los siguientes objetivos:

1. Analizar el grado de prescripción, tras el alta hospitalaria por un primer episodio de IAMCEST tipo 1, de los cuatro grupos de fármacos de referencia en la prevención secundaria: antiagregantes, betabloqueantes/ACA, iSRA y estatinas, así como establecer los factores que condicionan la prescripción y determinar la evolución temporal de la misma.
2. Calcular el grado de adherencia farmacológica primaria y secundaria, identificar los factores que las condicionan y su evolución temporal.
3. Estimar el impacto de la adherencia primaria y secundaria en la mortalidad y morbilidad cardiovascular postIAMCEST.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 Población analizada en el estudio

Se ha realizado un estudio observacional y retrospectivo de pacientes mayores de 18 años que presentan un primer episodio de IAMCEST tipo 1 asociado a la presencia de arterioesclerosis como diagnóstico principal de ingreso hospitalario, códigos 410.0 - 410.9 según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC), en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, entre enero del 2008 y diciembre del 2013, y que son dados de alta con vida.

Se hizo un seguimiento de dichos pacientes hasta el fallecimiento o hasta la fecha fin del estudio, estableciéndose como censor el 1 de enero de 2015, de manera que todos ellos han tenido la posibilidad de evaluación de la adherencia al menos durante el primer año postIAM.

Se han excluido del estudio los pacientes en situación terminal al alta hospitalaria, los que no alcanzan los 30 días postalta de seguimiento, los no pertenecientes al Departamento de Salud Valencia Clínico–Malvarrosa, los residentes en otras comunidades autónomas o países, aquellos con una prestación farmacéutica cubierta por otra entidad diferente al Sistema Nacional de Salud (SNS) o sin cobertura sanitaria.

El estudio ha sido presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia (Documento 1).

En cuanto a las fuentes de datos principales:

1. Para la identificación de los pacientes a incluir en el estudio y la obtención de datos relacionados con los episodios de hospitalización, se ha utilizado la información disponible en los informes de alta hospitalaria gestionados por la Unidad de Documentación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.
2. Para la obtención de datos relacionados con la prescripción y dispensación electrónica o manual de medicamentos a nivel ambulatorio, a través de las oficinas de farmacia, se ha utilizado el Gestor de la Prestación Farmacéutica (GAIA) de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana, mediante la consulta directa y por solicitud de datos, a través de PROSIGA, al Servicio de Análisis de Sistemas de Información Sanitaria de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana.

3. Para la obtención de otros datos de interés clínico, se ha utilizado la historia clínica electrónica disponible en el Sistema de Información Ambulatoria (SIA) de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana, también mediante la consulta directa y por solicitud de datos a través de PROSIGA.
4. Para conocer los datos demográficos poblacionales se ha utilizado el Sistema de Información Poblacional (SIP) de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana.

3.2 Variables analizadas

3.2.1 Variables sociodemográficas

Sexo	Definido como hombre o mujer.
Edad	Definida en años en el momento del ingreso hospitalario.
País de nacimiento	
Modalidad de acreditación de la prestación farmacéutica	Definida como activo o pensionista, en función de la edad y/o grado de discapacidad, en el momento del ingreso hospitalario.

3.2.2 Antecedentes clínicos

FRCV recogidos al alta hospitalaria y/o registrados en el SIA antes del ingreso	Definidos como HTA, DM, dislipemia, obesidad y tabaquismo.
Antecedentes cardiovasculares recogidos al alta hospitalaria y/o registrados en el SIA antes del ingreso	IAMSEST, angina inestable, angina estable, ictus, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, enfermedad vascular periférica.
Presencia de enfermedades crónicas relevantes, recogidas al alta hospitalaria y/o registradas en el SIA antes del ingreso	EPOC, asma, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, antecedentes neurológicos, falta de autonomía, antecedentes psiquiátricos, drogadicción, alcoholismo y antecedentes neoplásicos.

3.2.3 Tratamiento cardiológico previo al IAM

Se registran los mismos grupos terapéuticos que en el punto 3.2.6., clasificados según el código del Anathomical, Therapeutic, Chemical classification system (ATC), y cuyas prescripciones se encuentren activas en el SIA en la fecha del ingreso. El paciente ha estado previamente en tratamiento si presenta una o más prescripciones de cualquiera de los fármacos en relación al grupo terapéutico, independientemente de que tras el alta se prescriba ese mismo fármaco u otro de la misma familia.

3.2.4 Hallazgos clínicos durante el ingreso hospitalario

Fecha del ingreso

Fecha de alta

Insuficiencia cardiaca

FEVI < 40%

Fibrilación auricular

Hipotensión arterial

Bradycardia

Bloqueo AV

Hiperpotasemia

Angioedema

Miopatía

3.2.5 Procedimiento de revascularización coronaria

Coronariografía

Dilatación coronaria con balón

Stent coronario

Bypass aortocoronario

3.2.6 Prescripción farmacológica

Se recogen durante todo el periodo de estudio las prescripciones farmacológicas registradas tanto en el informe de alta hospitalaria como en el SIA y las realizadas a través de recetas médicas manuales en soporte de papel que hayan sido dispensadas.

Se considera adecuada la prescripción de antiagregantes cuando se realiza una doble antiagregación dentro de los primeros 12 meses postalta y, pasado este periodo, la prescripción es de un solo antiagregante. Para el caso de los anticoagulantes, se considera adecuada tanto la prescripción de un solo fármaco como la combinación con antiagregantes.

Tipo de fármaco prescrito de los grupos ATC	Antiagregantes (ATC: B01AC. AAS, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, triflusal) o anticoagulantes (ATC: B01AA, B01AE, B01AF), betabloqueantes (ATC: C07) o ACA (ATC: C08CA01, C08D, C09BB, C09DB, C09DX, C10BX. Amlodipino, verapamilo, diltiazem), iSRA (ATC: C09) y estatinas (ATC: C10AA, C10B).
---	---

Presentación farmacéutica

Posología diaria

Fecha de inicio del tratamiento

Fecha fin del tratamiento

3.2.7 Dispensación farmacológica

Se registran durante todo el periodo de seguimiento las dispensaciones recogidas por los pacientes y generadas a partir de la prescripción en el SIA o a través de recetas médicas manuales en soporte de papel.

Se considera adecuada la dispensación de antiagregantes cuando corresponda a una doble antiagregación dentro de los primeros 12 meses postalta y, pasado este periodo, la dispensación sea de un solo antiagregante. Para el caso de los anticoagulantes, se considerará adecuada tanto la dispensación de un solo fármaco como la combinación con antiagregantes.

Tipo de fármaco dispensado de los grupos ATC	Antiagregantes (ATC: B01AC. AAS, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, triflusal) o anticoagulantes (ATC: B01AA, B01AE, B01AF), betabloqueantes (ATC: C07) o ACA (ATC: C08CA01, C08D, C09BB, C09DB, C09DX, C10BX. Amlodipino, verapamilo, diltiazem), iSRA (ATC: C09) y estatinas (ATC: C10AA, C10B).
Presentación farmacéutica dispensada con el número de unidades por caja	
Fechas de dispensación de cada unidad dispensada	

3.2.8 Variables de adherencia

Adherencia primaria Definida como la recogida en la oficina de farmacia de la primera dispensación generada durante los 30 primeros días tras el alta hospitalaria de uno, dos, tres o de los cuatro grupos terapéuticos de referencia. Se deja este margen de tiempo para asegurar la estabilización del paciente y la finalización de envases que se hayan podido adquirir antes del ingreso. Se consideró adherencia primaria completa cuando el paciente retiró los cuatro grupos farmacoterapéuticos, teniendo en cuenta la doble antiagregación plaquetaria.

Adherencia secundaria Se define a partir de la PDC a lo largo del periodo de estudio para las prescripciones médicas realizadas de uno, dos, tres o cuatro grupos de fármacos de referencia. Se considerará adecuada cuando la PDC sea igual o superior al 80%. Se definió la adherencia completa cuando la PDC fue $\geq 80\%$ en los cuatro grupos terapéuticos prescritos, teniendo en cuenta la doble antiagregación plaquetaria durante el primer año postIAM. Para el cálculo de la PDC, se ha utilizado la siguiente fórmula:

$$PDC = \frac{N^{\circ}totaldecomprimidosdispensados / N^{\circ}decomprimidosdiarios}{N^{\circ}totaldeldíasdelperiodoevaluado} \times 100$$

Para el cálculo del numerador se ha utilizado el número total de presentaciones dispensadas durante todo el periodo de seguimiento y se ha multiplicado por el número de comprimidos por presentación, todo ello dividido por el número de comprimidos diarios prescritos en el momento de la dispensación de cada envase.

En el caso de que la dispensación se haya producido a través de receta manual de talonario y se desconozca la posología, se ha asumido aquella dosis registrada en el SIA más próxima a la fecha de dispensación. Con el fin de evitar la sobreestimación de la adherencia por una hiperprescripción, no se ha considerado una dispensación hasta que el paciente no haya tenido tiempo suficiente para consumir la dispensación previa, de manera que al final del periodo de estudio se han restado aquellas unidades que el paciente no ha podido consumir. El cálculo del denominador corresponde al número de días desde el alta hasta la fecha de fin de seguimiento.

3.2.9 Variables de resultados en salud

Presencia de nuevo evento vascular que requiera hospitalización

Tipo del nuevo evento vascular	Nuevo IAM o angina inestable (CIE-9-MC: 410-413), ACV (CIE-9-MC: 430-438), AP (CIE-9-MC: 440.2, 440.4, 440.8, 440.9, 443.9).
--------------------------------	--

Fecha de reingreso

Fecha del alta hospitalaria tras reingreso

Tiempo desde el primer ingreso por IAM

Fecha de observación

Estado del paciente	Definido como vivo, éxitus por IAM, éxitus por ACV o por AP, éxitus por causa desconocida (se asumió como muerte de origen cardiovascular), éxitus por otra causa y pérdida de seguimiento.
---------------------	---

Objetivo primario	Definido como muerte de origen cardiovascular, desconocida o aparición de nuevo evento vascular.
-------------------	--

3.3 Análisis estadístico

3.3.1 Estadística descriptiva

Con la información obtenida, definida por las variables anteriormente descritas, se realizó un análisis estadístico descriptivo. Para la descripción de las variables cuantitativas continuas, se calcularon los estadísticos de centralización, media y mediana, y de dispersión, desviación estándar (DE) y rango. Para la descripción de las variables nominales, categóricas u ordinales, se calcularon las medidas de frecuencia absoluta y porcentaje.

3.3.2 Estadística analítica

Para el análisis y comparación de las variables cualitativas se utilizó el test de χ^2 o el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los condicionantes de validez de χ^2 . Se definió la significación estadística cuando p fue menor de 0,05.

Para el análisis multivariante se utilizó el método de regresión logística paso a paso hacia adelante (forward). En este análisis se incluyeron las variables que habían mostrado significación estadística en el método de χ^2 ($p < 0,05$). Los resultados se expresaron mediante la odds ratio (OR), acompañada del intervalo de confianza (IC) del 95%. Se definió la significación estadística cuando p fue menor de 0,05.

Para estimar la evolución temporal anual en la prescripción y la adherencia se utilizó el test de tendencia de proporciones de Cochran-Armitage. Se definió la significación estadística cuando p fue menor de 0,05.

La necesidad de evaluar el impacto del tratamiento en la evolución de una enfermedad concreta, en nuestro caso el IAMCEST, requiere de un análisis de los resultados que sea específico para dicha enfermedad. Es muy habitual que el evento de interés evaluado, por ejemplo la supervivencia, se analice de forma longitudinal. Desde una perspectiva univariante, el análisis de Kaplan-Meier²⁰² es el método no paramétrico utilizado habitualmente para calcular la supervivencia sin necesidad de que el evento analizado haya sucedido en todos los casos (observación incompleta). Es decir, el supuesto

principal de este método es que las observaciones censuradas o incompletas acabarían presentando el evento si el seguimiento fuera lo suficientemente largo. Esta misma consideración también acontece en los análisis multivariante como en el modelo de riesgos proporcionales de Cox²⁰³. Sin embargo, no es infrecuente que acontezcan otro tipo de eventos durante el periodo de observación del paciente que compiten y modifican la capacidad de observar el evento de interés, como puede ser la mortalidad por una causa distinta a la enfermedad motivo de estudio. Este evento se conoce como riesgo competitivo²⁰⁴. La utilización de modelos que tienen en cuenta la presencia de riesgos que compiten con el evento a analizar, permite estimaciones más precisas. El método de incidencia acumulativa satisface estas expectativas, tanto desde una perspectiva univariante²⁰⁵ como multivariante²⁰⁶. Este método, a diferencia del de Kaplan-Meier²⁰², expresa la probabilidad de que acontezca el evento en vez de la probabilidad de ausencia, es decir, probabilidad de muerte en lugar de supervivencia.

En nuestro caso, hemos utilizado el análisis de incidencia acumulativa para la estimación de la mortalidad y el objetivo primario, y se consideraron eventos competitivos la mortalidad por causa distinta a ECV. La incidencia acumulativa se expresó como probabilidad de que se produjera el evento (%) y las comparaciones se analizaron mediante el test de Gray²⁰⁷. Los datos fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor de p no excedía de 0,05. Las variables con un valor de $p < 0,05$ en el análisis univariante para cada “*end point*” fueron incluidas en el análisis multivariante de Fine-Gray²⁰⁶. Los resultados se expresaron como razón de riesgos (HR), acompañada del IC 95%. Se definió la significación estadística cuando p fue menor de 0,05.

El análisis estadístico descriptivo, la aplicación del test de χ^2 y el análisis de regresión logística se realizó mediante el paquete estadístico para Windows® SPSS® versión 17. Para el test de tendencia de proporciones de Cochran-Armitage se utilizó, en el entorno Excel, el programa *fStat*²⁰⁸. El análisis de la incidencia acumulativa se realizó usando el lenguaje y entorno de programación R versión 3.4.0.²⁰⁹

Documento 1. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

 **GENERALITAT VALENCIANA**
Hospital Clínic Universitari


DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

**INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC
UNIVERSITARI DE VALENCIA**

D. Manuel Labiós Gómez, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

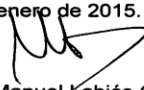
Que en este Comité, en su reunión de fecha 29 de enero de 2015, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

PREVENCIÓN SECUNDARIA EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: FACTORES DE RIESGO Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA FALTA DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Que será llevado a cabo en el Servicio de Farmacia y cuyo investigador principal es Doña Ana Padilla López, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos del desarrollo de su Tesis Doctoral.

Valencia, 29 de enero de 2015.


Fdo. : Dr. D. Manuel Labiós Gómez
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

F-CE-GEva-15 Dictamen proyecto

4. RESULTADOS

4.1 Población analizada en el estudio

Entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2013 se evaluaron 613 pacientes dados de alta hospitalaria con el diagnóstico de primer episodio de IAMCEST tipo 1, en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, de los que se excluyeron 37 (6%), ocho por situación terminal al alta, 10 pertenecientes a otra comunidad autónoma, siete a otro departamento de salud, cinco por residir en el extranjero y siete por prestación farmacéutica no cubierta por el SNS. Tabla 6. Restaron 576 pacientes que configuraron la población sometida a estudio. La media de seguimiento fue de $46,2 \pm 21,9$ meses (rango, 1,2-85,1) y la mediana de 44,7 meses. En la Tabla 7 quedan recogidos el número de pacientes ingresados y la incidencia por año.

Tabla 6. Pacientes excluidos del estudio

Motivo de exclusión	n	%
Residencia en otra comunidad autónoma	10	1,6%
Situación terminal al alta hospitalaria	8	1,3%
Perteneciente a otro departamento de salud	7	1,1%
No cobertura farmacéutica por SNS	7	1,1%
Residencia en país extranjero	5	0,8%

Tabla 7. Ingresos por año

Año	n	%	Población asignada al Departamento Clínico – Malvarrosa	Tasa (/100.000 habitantes/año)
2008	112	19,4	353.000	31,7
2009	98	17	357.225	27,4
2010	95	16,5	357.692	26,6
2011	101	17,5	354.169	28,5
2012	99	17,2	351.789	28,1
2013	71	12,3	351.140	20,2

4.2 Variables analizadas

4.2.1 Variables sociodemográficas

En la Tabla 8 quedan recogidas las características sociodemográficas de la población analizada. La media de la edad fue de $64,7 \pm 13,8$ años (rango, 30-98).

Tabla 8. Variables sociodemográficas

Variable	Punto de corte	n	%	media	DE
Sexo	Hombre	425	73,8	64,7	13,8
	Mujer	151	26,2		
Edad (años)	≤ 40	15	2,6		
	41-50	87	15,1		
	51-60	136	23,6		
	61-70	126	21,9		
	71-80	123	21,4		
	> 80	89	15,5		
Edad (años)	< 65	289	50,2		
	≥ 65	287	49,8		
Nacionalidad	Española	547	95		
	Extranjera	29	5		
Cobertura sanitaria	Activo	222	38,5		
	Pensionista	354	61,5		

4.2.2 Antecedentes clínicos

Trescientos noventa y tres pacientes (68,2%) presentaron comorbilidad asociada. Los antecedentes cardiológicos junto con los psiquiátricos fueron los más frecuentes. El 5,7% habían padecido un ACV y el 3,8% una AP. Fig. 8.

En cuanto a los FRCV, prácticamente la totalidad de los pacientes, 564, presentaban algún FRCV, siendo hipertensos 373, misma incidencia que el tabaquismo, dislipémicos 354, diabéticos 194 y obesos 70. Fig. 9.

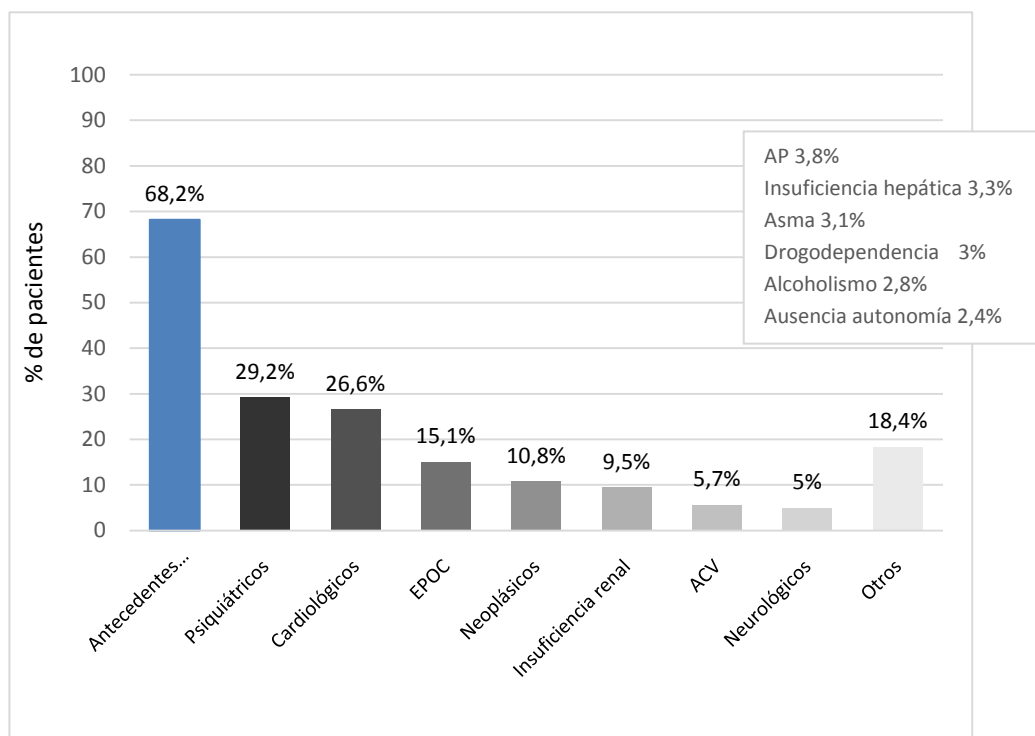


Figura 8. Comorbilidad asociada.

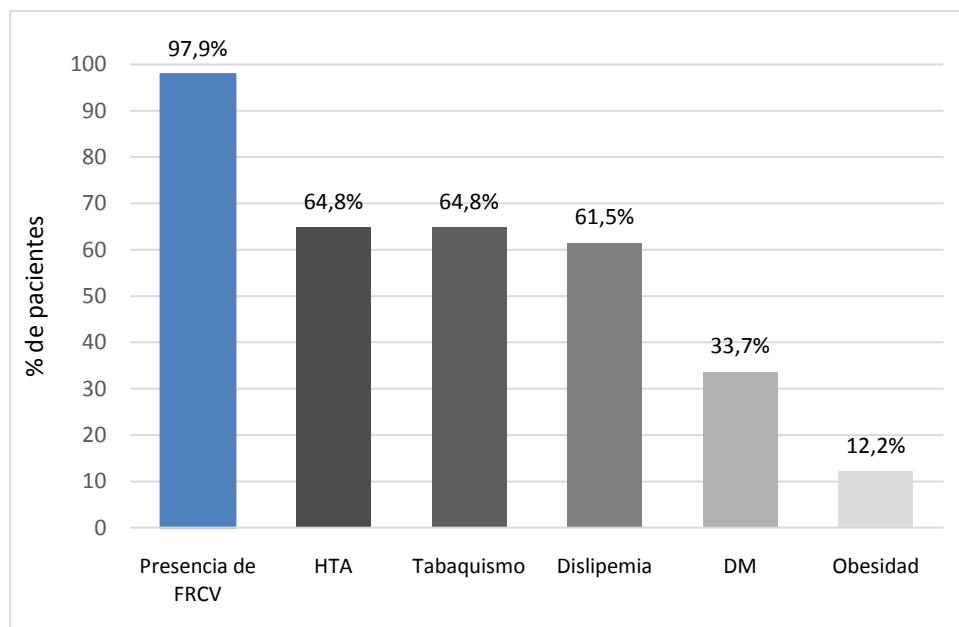


Figura 9. Factores de riesgo cardiovascular.

4.2.3 Tratamiento farmacológico previo al IAM

Ciento noventa y siete pacientes (34,2%) estaban siendo tratados previamente al IAM con medicación contemplada en las guías terapéuticas del IAMCEST. Noventa y dos con antiagregantes, 36 con betabloqueantes/ACA, 92 con iSRA y 93 con estatinas. Fig. 10.

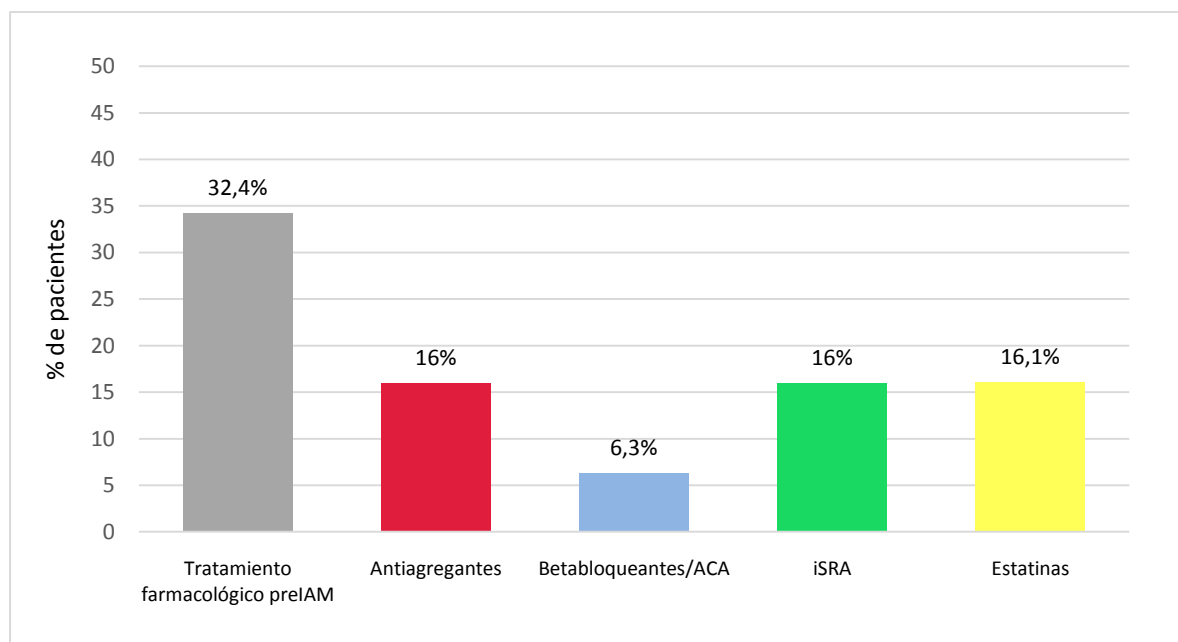


Figura 10. Tratamiento farmacológico previo al IAM. Principios activos.

En cuanto al número de principios activos, 116 seguían tratamiento con un principio activo, 54 con dos, 19 con tres y ocho con cuatro. Fig. 11.

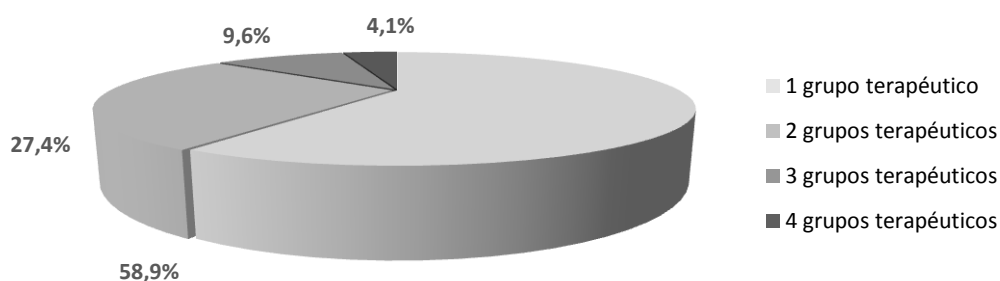


Figura 11. Tratamiento farmacológico previo al IAM. Grupos terapéuticos.

4.2.4 Hallazgos clínicos durante el ingreso hospitalario

En cuanto a los hallazgos clínicos observados durante el ingreso y registrados en el informe de alta, que pudieran modificar la prescripción farmacológica, 78 pacientes presentaron insuficiencia cardiaca, 52 una FEVI < 40%, 42 fibrilación auricular, 33 bloqueo AV, 22 hipotensión y ocho bradicardia. No se objetivó en ningún paciente hiperpotasemia, angioedema o miopatía. Fig. 12.

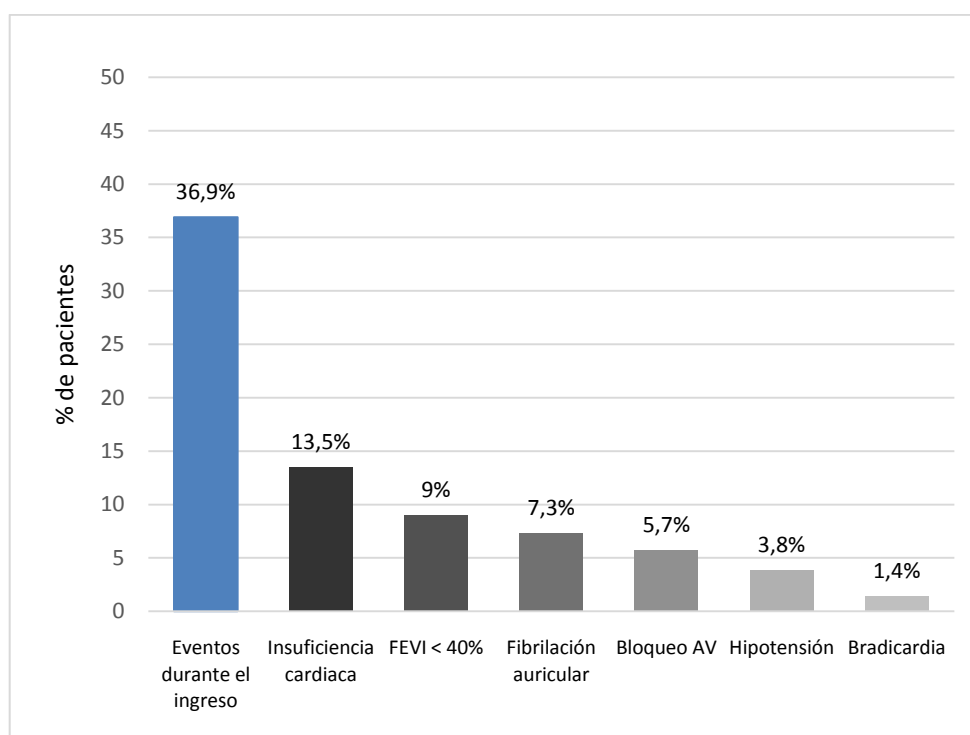


Figura 12. Hallazgos clínicos durante el ingreso hospitalario.

4.2.5 Procedimiento de revascularización coronaria

En 443 pacientes se realizó una ICP con colocación de stent coronario, en 15 se dilató la estenosis coronaria con balón, en 67 se realizó únicamente una coronariografía, 14 fueron sometidos a un bypass aortocoronario y en 37 no se llevó a cabo ningún procedimiento invasivo. Fig. 13.

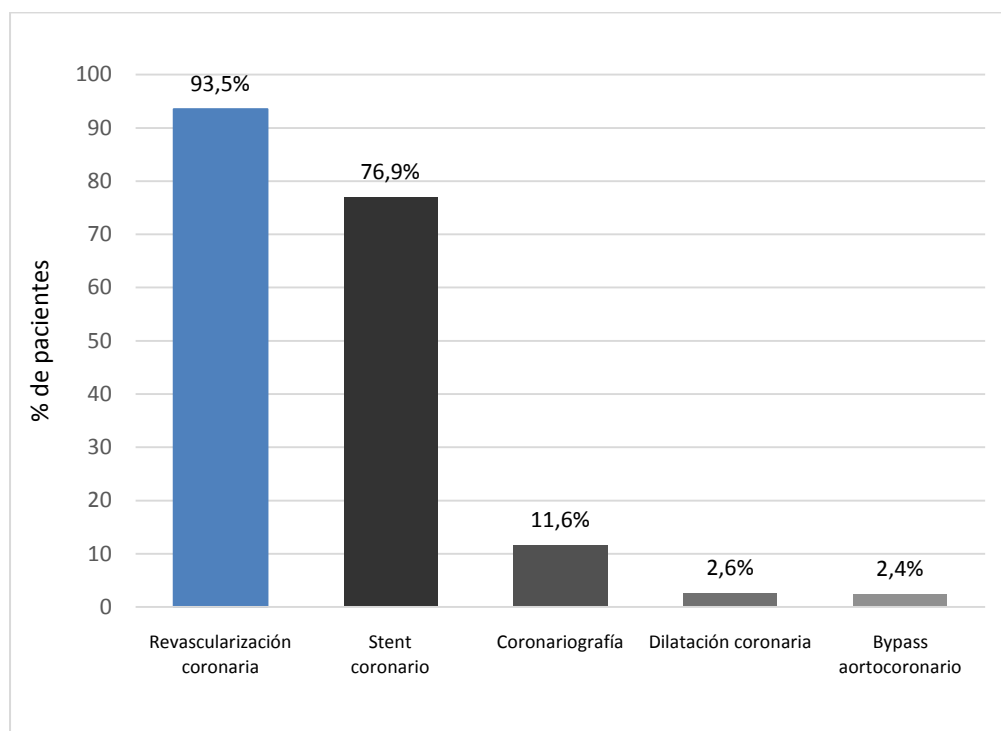


Figura 13. Procedimiento de revascularización coronaria.

4.2.6 Prescripción farmacológica recomendada en el informe de alta hospitalaria

La prescripción reflejada en el informe de alta hospitalaria queda recogida en la Fig. 14. Prácticamente, a la totalidad de los pacientes (99,7%) se les prescribió antiagregación plaquetaria: 532 (92,4%) doble antiagregación, anticoagulación o antiagregación más anticoagulación y 42 (7,4%) un único antiagregante y sólo en dos ocasiones (0,3%) no se prescribió antiagregación alguna. Aquellos enfermos con anticoagulación, tres pacientes, se incluyen dentro del grupo de doble antiagregación con el fin de simplificar los resultados. Se recomendaron betabloqueantes/ACA en 478, iSRA en 467 y estatinas en 546 pacientes.

En cuanto al número de grupos terapéuticos, se prescribieron los cuatro grupos a 389 pacientes, tres a 139, dos a 45, uno a dos pacientes y ningún fármaco a uno. La prescripción completa al alta hospitalaria, con doble antiagregación, betabloqueantes/ACA, iSRA y estatinas, se objetivó en 374 pacientes. Fig. 15.

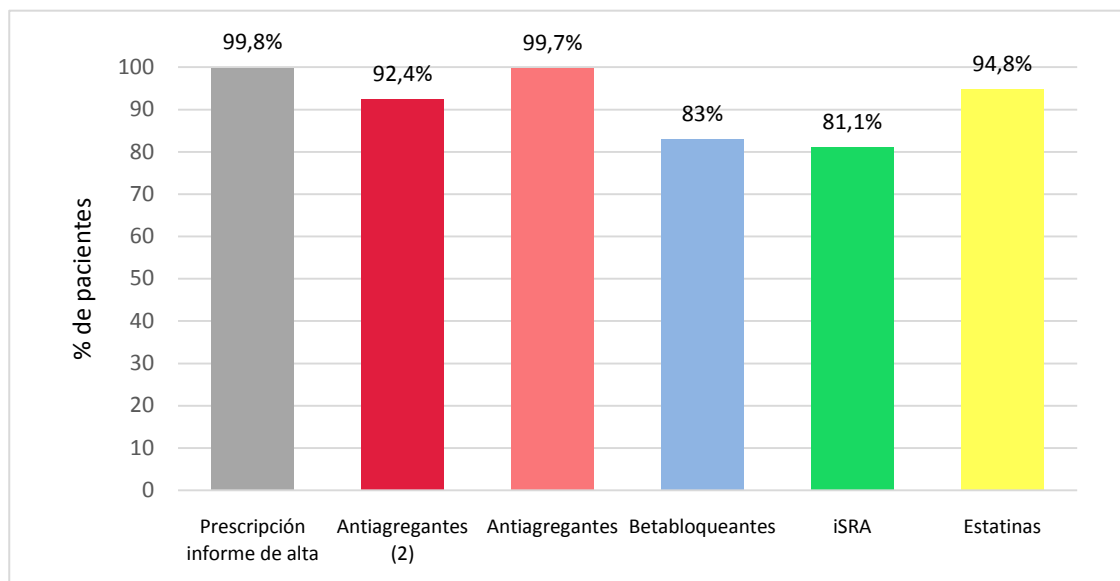


Figura 14. Prescripción farmacológica al alta hospitalaria. Principios activos.

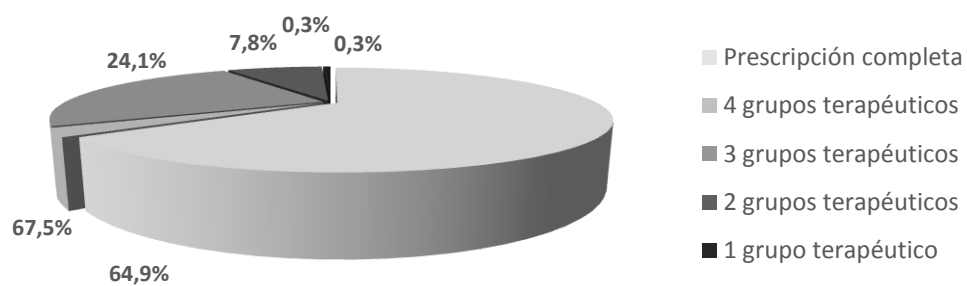


Figura 15. Prescripción farmacológica al alta hospitalaria. Grupos terapéuticos.

Las distintas combinaciones recomendadas en el informe de alta hospitalaria quedan recogidas en la Tabla 9.

Tabla 9. Principios activos prescritos en el informe del alta hospitalaria

Variable	n	%
Antiagregante + Betabloqueante/ACA + iSRA + Estatina	389	67,5
Antiagregante + Betabloqueante/ACA + iSRA	16	2,7
Antiagregante + Betabloqueante/ACA + Estatina	66	11,3
Antiagregante + iSRA + Estatina	57	9,8
Antiagregante + Betabloqueante/ACA	7	1,2
Antiagregante + iSRA	4	0,7
Antiagregante + Estatina	34	5,8
Antiagregante	1	0,2
iSRA	1	0,2
Ninguno	1	0,2

4.2.7 Prescripción farmacológica recomendada en el informe de alta hospitalaria justificada

Si se tienen en cuenta determinadas contraindicaciones presentes durante el ingreso hospitalario, en un paciente estaba justificada la no prescripción de antiagregación por la presencia de un síndrome de Von Willebrand y en otro se justificó prescribir un solo antiagregante por edad avanzada. En 45 pacientes estaba justificada la no prescripción de betabloqueantes (27 casos de EPOC, 10 de bloqueo AV, cinco de asma, cuatro de bradicardia y tres de hipotensión arterial), en 16 de iSRA (10 casos de hipotensión arterial y seis de insuficiencia renal) y en tres de estatinas (dos casos de niveles bajos de cLDL y un caso de elevación de transaminasas). Los resultados de la prescripción justificada según principio activo se exponen en la Fig. 16.

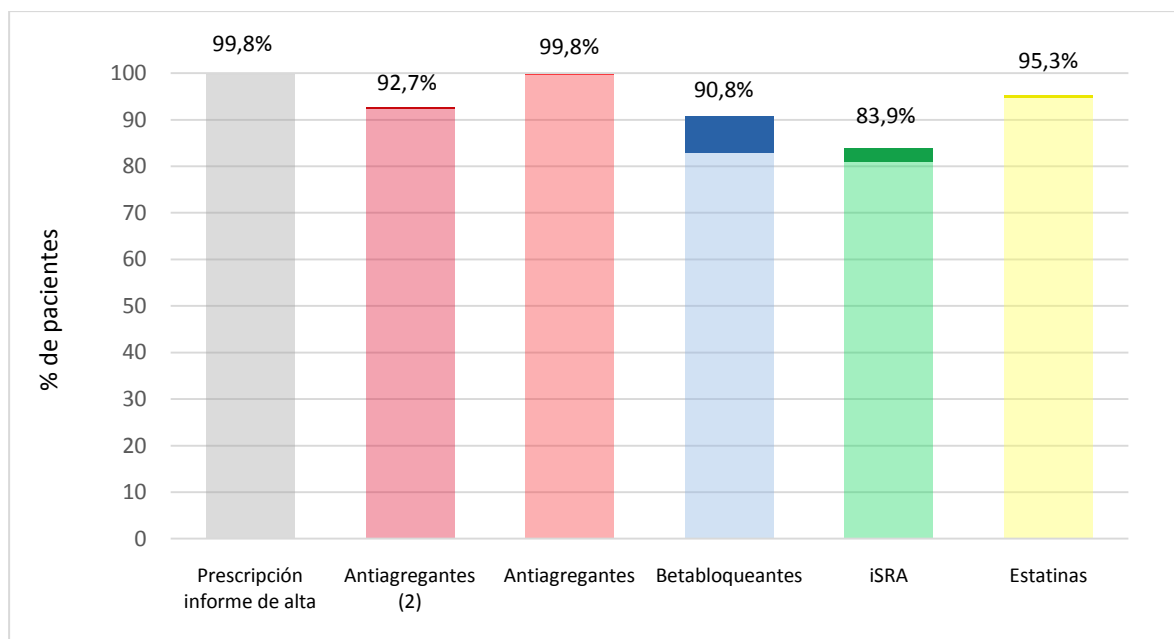


Figura 16. Prescripción farmacológica real más justificada. Principios activos.

El número de grupos de fármacos se recogen en la Fig. 17, quedando la prescripción completa con doble antiagregación plaquetaria establecida en 406 pacientes. Se prescribieron los cuatro grupos terapéuticos en 428, tres en 119, dos en 27, uno en uno y sólo en otro paciente no se prescribió ningún fármaco.

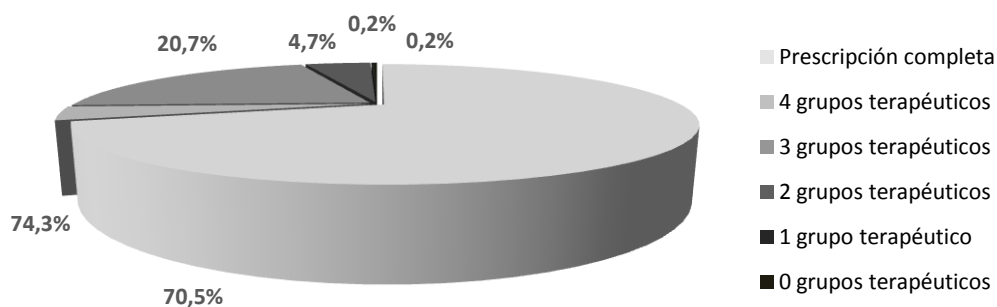


Figura 17. Prescripción farmacológica real más justificada. Grupos terapéuticos.

4.2.8 Prescripción farmacológica tras el alta hospitalaria y adherencia primaria

Durante los primeros 30 días tras el alta hospitalaria en todos los pacientes se realizó una primera prescripción registrada en el SIA o mediante receta manual de talonario. Se generaron un total de 2.650 prescripciones.

En las Tablas 10, 11, 12, 13 y 14 se describen las distintas moléculas prescritas según grupo terapéutico.

Tabla 10. Prescripción farmacológica. Antiagregantes

Variable	n	%
AAS + clopidogrel	468	81,3
AAS + prasugrel	50	8,7
AAS + ticagrelor	3	0,5
AAS + anticoagulante	10	1,7
Clopidogrel + anticoagulante	2	0,3
Ticagrelor + anticoagulante	1	0,2
Clopidogrel + triflusal	1	0,2
Anticoagulante	3	0,5
AAS	31	5,4
Clopidogrel	5	0,9
Triflusal	1	0,2

Tabla 11. Prescripción farmacológica. Betabloqueantes y ACA

Variable	n	%
Bisoprolol	313	54,7
Nebivolol	73	12,7
Carvedilol	54	9,4
Atenolol	39	6,8
Metoprolol	1	0,2
Diltiazem	6	1
Amlodipino	1	0,2

Tabla 12. Prescripción farmacológica. IECA

Variable	n	%
Enalapril	292	50,7
Ramipril	13	2,3
Captopril	3	0,5
Fosinopril	1	0,2
Lisinopril	1	0,2

Tabla 13. Prescripción farmacológica. ARAI

Variable	n	%
Valsartán	63	10,9
Olmesartán	39	6,8
Eprosartán	33	5,7
Candesartán	22	3,8
Telmisartán	18	3,1
Losartán	10	1,7
Irbesartán	2	0,3

Tabla 14. Prescripción farmacológica. Estatinas

Variable	n	%
Atorvastatina	453	78,6
Simvastatina	35	6,1
Pitavastatina	27	4,7
Pravastatina	17	3
Rosuvastatina	11	1,9
Fluvastatina	9	1,6

En la Tabla 15 se describen las distintas combinaciones prescritas tras el alta hospitalaria.

Tabla 15. Combinación de principios activos tras el alta hospitalaria

Variable	n	%
Antiagregante + Betabloqueante/ACA + iSRA + Estatina	417	72,4
Antiagregante + Betabloqueante/ACA + iSRA	13	2,3
Antiagregante + Betabloqueante/ACA + Estatina	53	9,2
Antiagregante + iSRA + Estatina	64	11,1
Antiagregante + Betabloqueante/ACA	4	0,7
Antiagregante + iSRA	2	0,3
Antiagregante + Estatina	18	3,1
Antiagregante	4	0,7
iSRA	1	0,2

En cuanto a la antiagregación, en 539 pacientes se prescribió doble antiagregación, anticoagulación o antiagregación más anticoagulación y en 36 un único antiagregante, siendo la asociación más frecuente el AAS + clopidogrel, 468 pacientes (81,4%). La prescripción de betabloqueantes/ACA se objetivó en 487, de iSRA en 497 y de estatinas en 552 pacientes.

En cuanto a la adherencia primaria, durante el primer mes postIAM no se recogieron un total de 62 dispensaciones generadas (2,3%). Nueve pacientes no recogieron la doble antiagregación plaquetaria y cuatro un único antiagregante, 10 (2,3%) los betabloqueantes/ACA, 18 (3,6%) los iSRA y 12 (2,1%) las estatinas. Fueron adherentes a la doble antiagregación 530 pacientes, 562 a antiagregantes, 477 a betabloqueantes/ACA, 479 a iSRA y 540 a estatinas.

En la Fig. 18 se muestra el porcentaje de prescripción con respecto al total de la población estudiada y el porcentaje de adherencia con respecto a la prescripción, según principio activo.

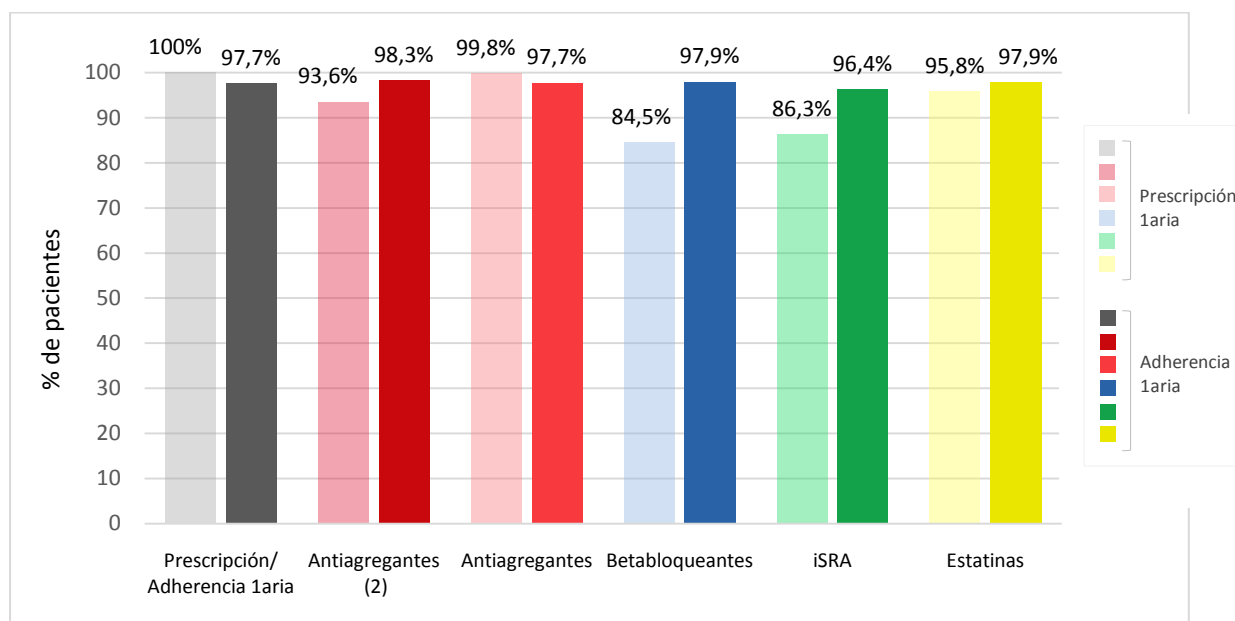


Figura 18. Prescripción y adherencia primaria. Principios activos.

Según grupos terapéuticos, la prescripción completa se objetivó en 402 pacientes, de cuatro grupos terapéuticos en 417 y de tres o más grupos en 547. La adherencia primaria, con respecto a la prescripción, fue completa en 380 pacientes, en 410 a los cuatro grupos y en 536 al menos a tres grupos. Fig. 19.

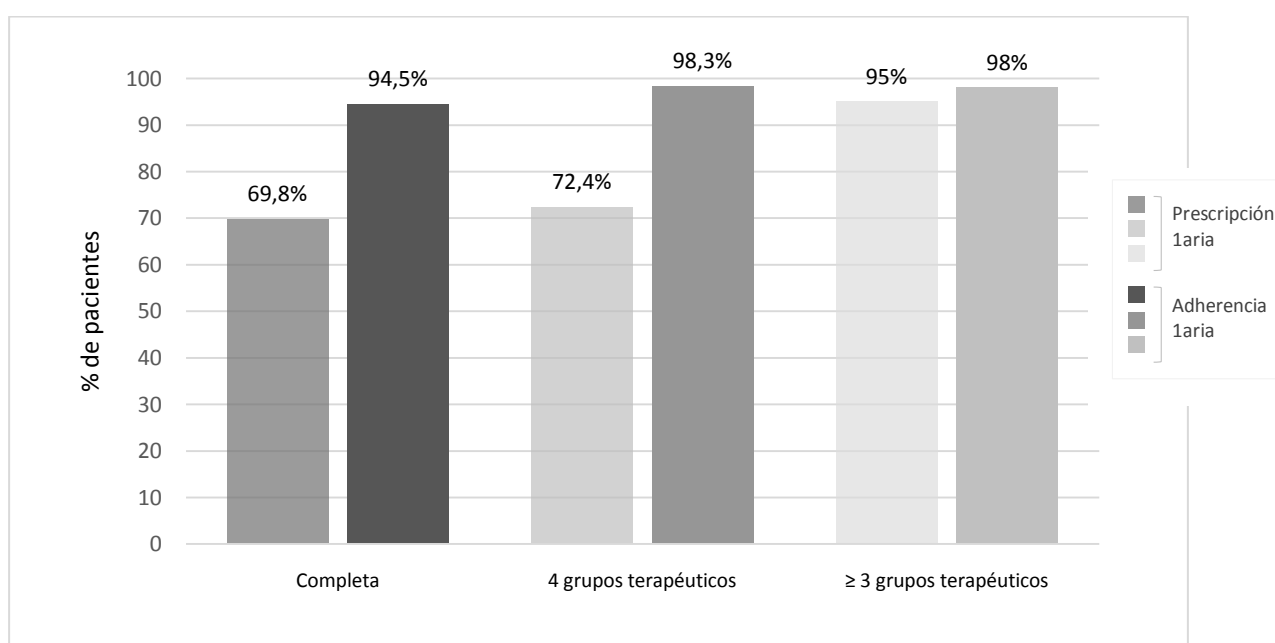


Figura 19. Prescripción y adherencia primaria. Grupos terapéuticos.

Determinados autores valoran la prescripción y la adherencia tras el alta hospitalaria desde la perspectiva de tres grupos farmacoterapéuticos. La prescripción combinada de antiagregantes + betabloqueantes/ACA + iSRA se objetivó en 430 pacientes (74,6%), de antiagregantes + betabloqueantes/ACA + estatinas en 470 (81,6%) y de antiagregantes + iSRA + estatinas en 481 (83,5%). Fueron adherentes el 95,3%, 96,6% y 94,8%, respectivamente.

En la Fig. 20 y 21 se recogen, según año de ingreso, el porcentaje de la prescripción con respecto al total de la población estudiada y el porcentaje de la adherencia primaria con respecto a la prescripción.



Figura 20. Prescripción y adherencia primaria según año de ingreso. Principios activos.

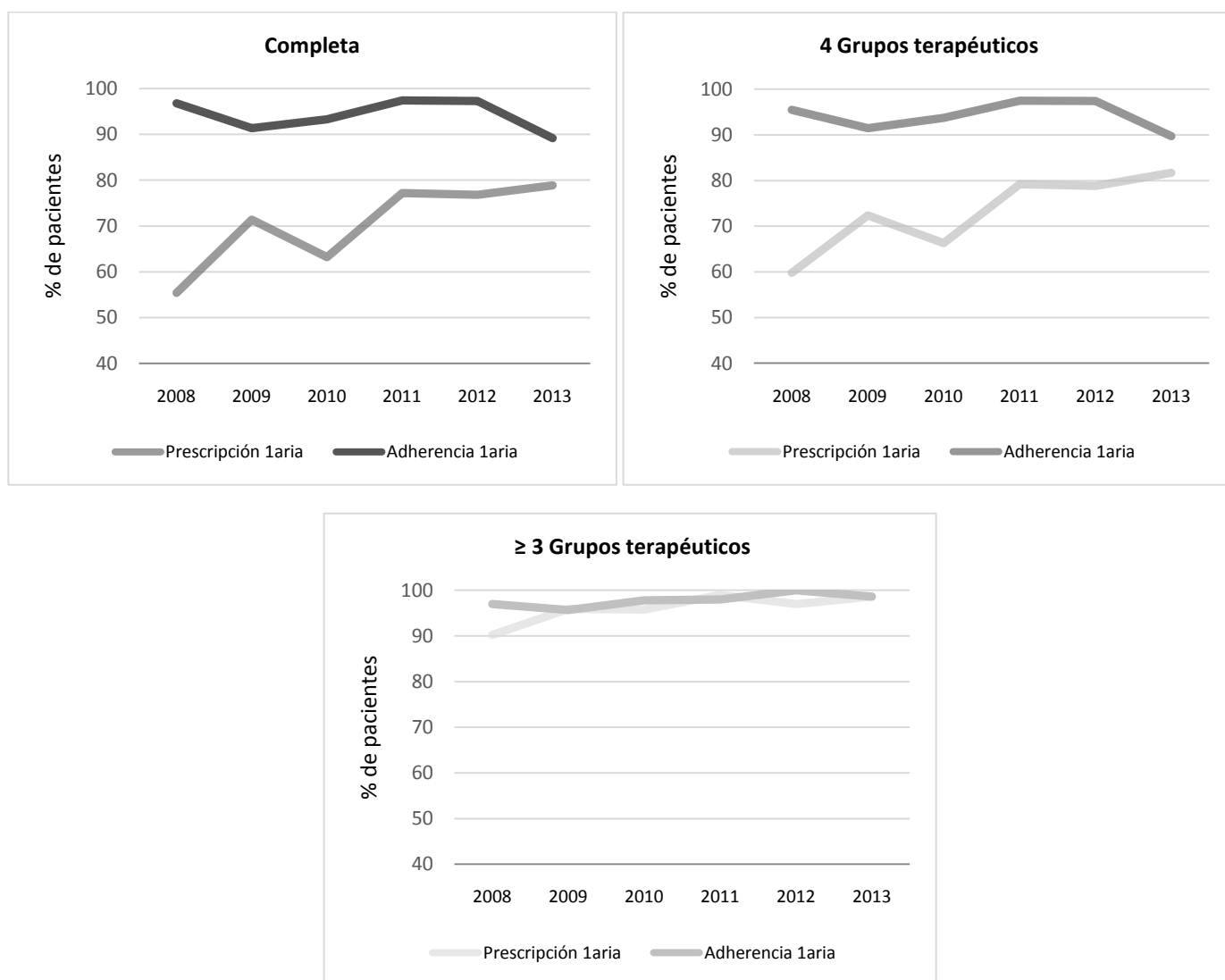


Figura 21. Prescripción y adherencia primaria según año de ingreso. Grupos terapéuticos.

4.2.9 Prescripción farmacológica y adherencia secundaria

Durante todo el periodo de seguimiento, la prescripción farmacológica fue superior al 90% en los cuatro principios activos. Se mantuvo la prescripción con antiagregantes en 574 pacientes, con betabloqueantes/ACA en 525, con iSRA en 534 y con estatinas en 571.

En cuanto a la adherencia secundaria, calculada a partir de una PDC $\geq 80\%$, fueron adherentes a antiagregantes 426 pacientes, a betabloqueantes 402, a iSRA 358 y a estatinas 434.

En la Fig. 22 se recoge el porcentaje de la prescripción con respecto al total de la población estudiada y el porcentaje de la adherencia secundaria con respecto a la prescripción, según principios activos.

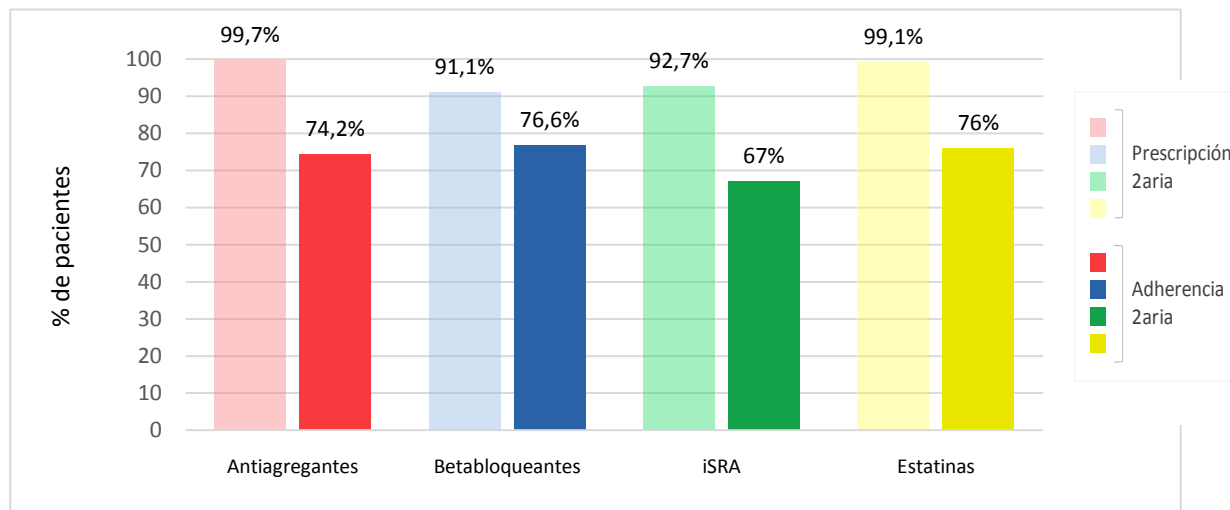


Figura 22. Prescripción y adherencia secundaria. Principios activos.

En cuanto al número de grupos terapéuticos, la prescripción fue completa en 487 pacientes, de tres grupos en 80, de dos en siete y de uno en dos. La adherencia completa se objetivó en 242 pacientes (49,7%) y a partir de tres grupos en 391 (70%). Fig. 23. En la Fig. 24 se recoge la prescripción y adherencia secundaria según año de ingreso.

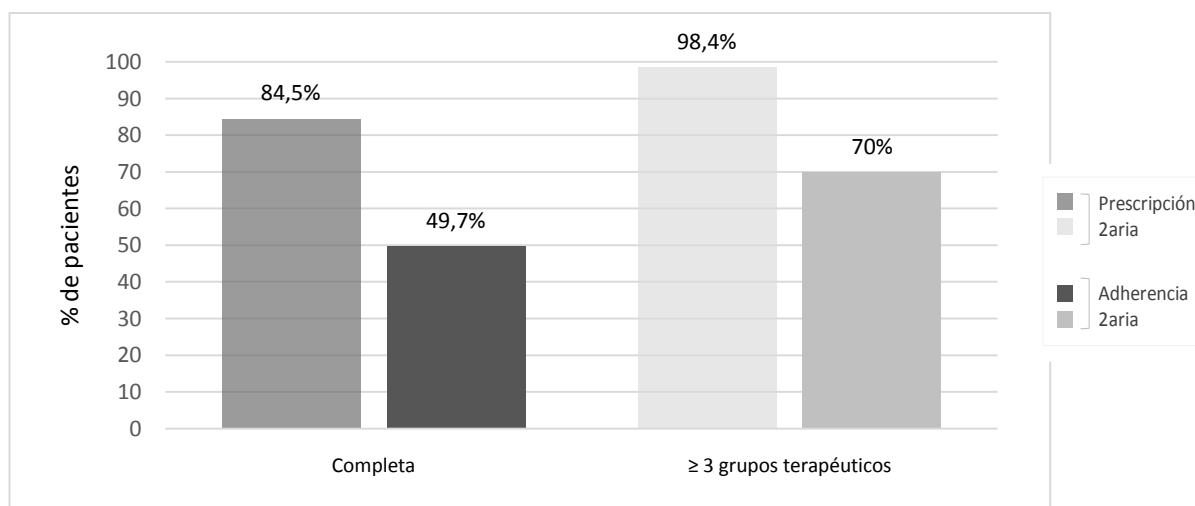


Figura 23. Prescripción y adherencia secundaria. Grupos terapéuticos.

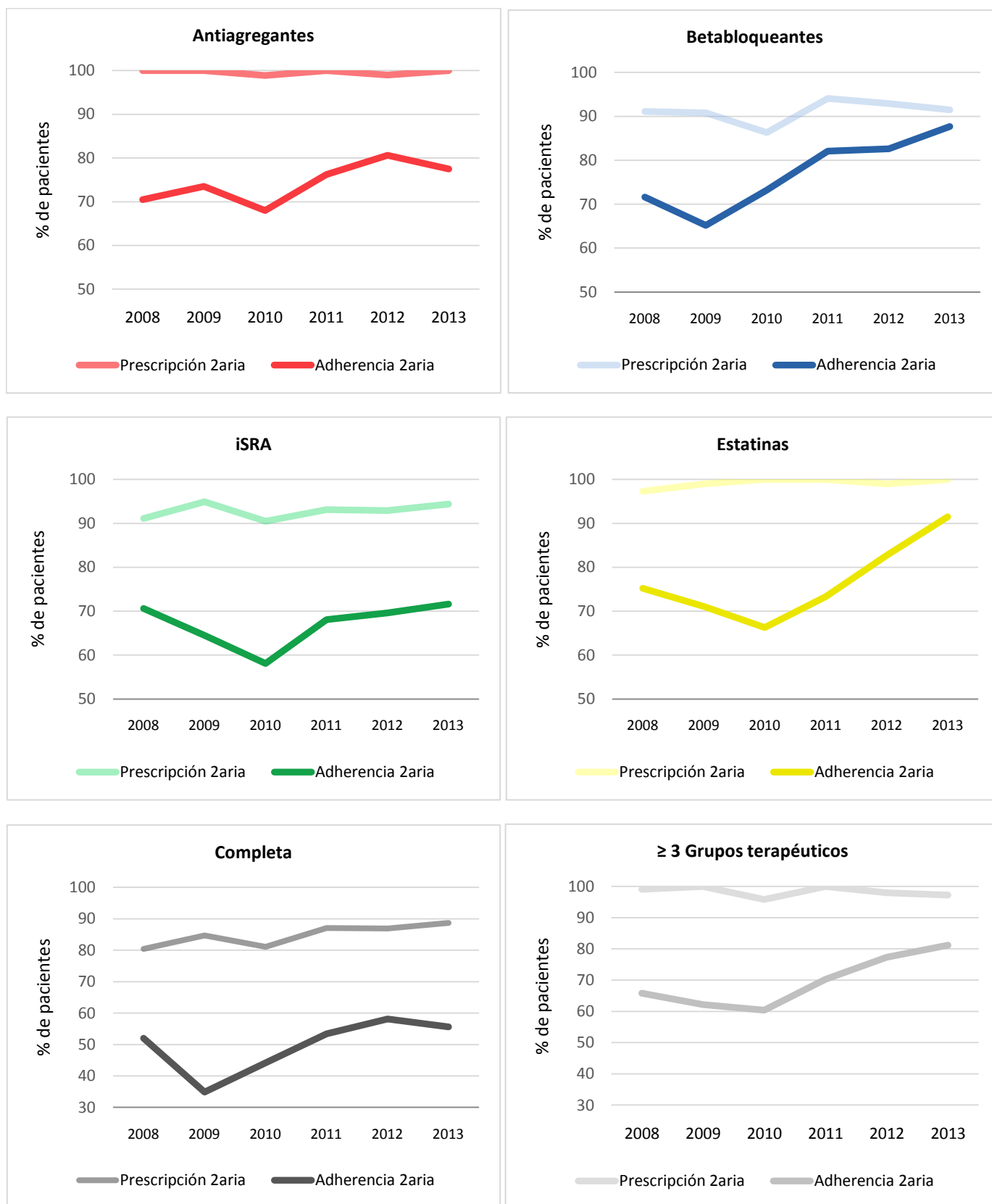


Figura 24. Prescripción y adherencia secundaria según año de ingreso.

Durante el primer año postIAM la evolución cronológica de la prescripción se mantuvo estable, estando próxima al 100% la prescripción de doble antiagregación y aumentando progresivamente en betabloqueantes, en iSRA y en estatinas. Las tasas de adherencia secundaria a antiagregación, betabloqueantes y estatinas se mantuvieron estables durante los primeros seis meses, para disminuir discretamente al año de seguimiento. En cuanto a los iSRA, se objetivó un descenso progresivo en los distintos periodos de observación.

La prescripción de los cuatro grupos aumentó del 72,4% en el primer mes al 85,1% al primer año de seguimiento. La adherencia secundaria completa o a partir de tres grupos de fármacos disminuyó progresivamente, sobre todo la primera, que pasó de un 66,7% durante el primer mes al 51% al primer año postIAM.

En la Fig. 25 se expone la evolución cronológica durante el primer año postIAM de la prescripción y la adherencia secundaria.

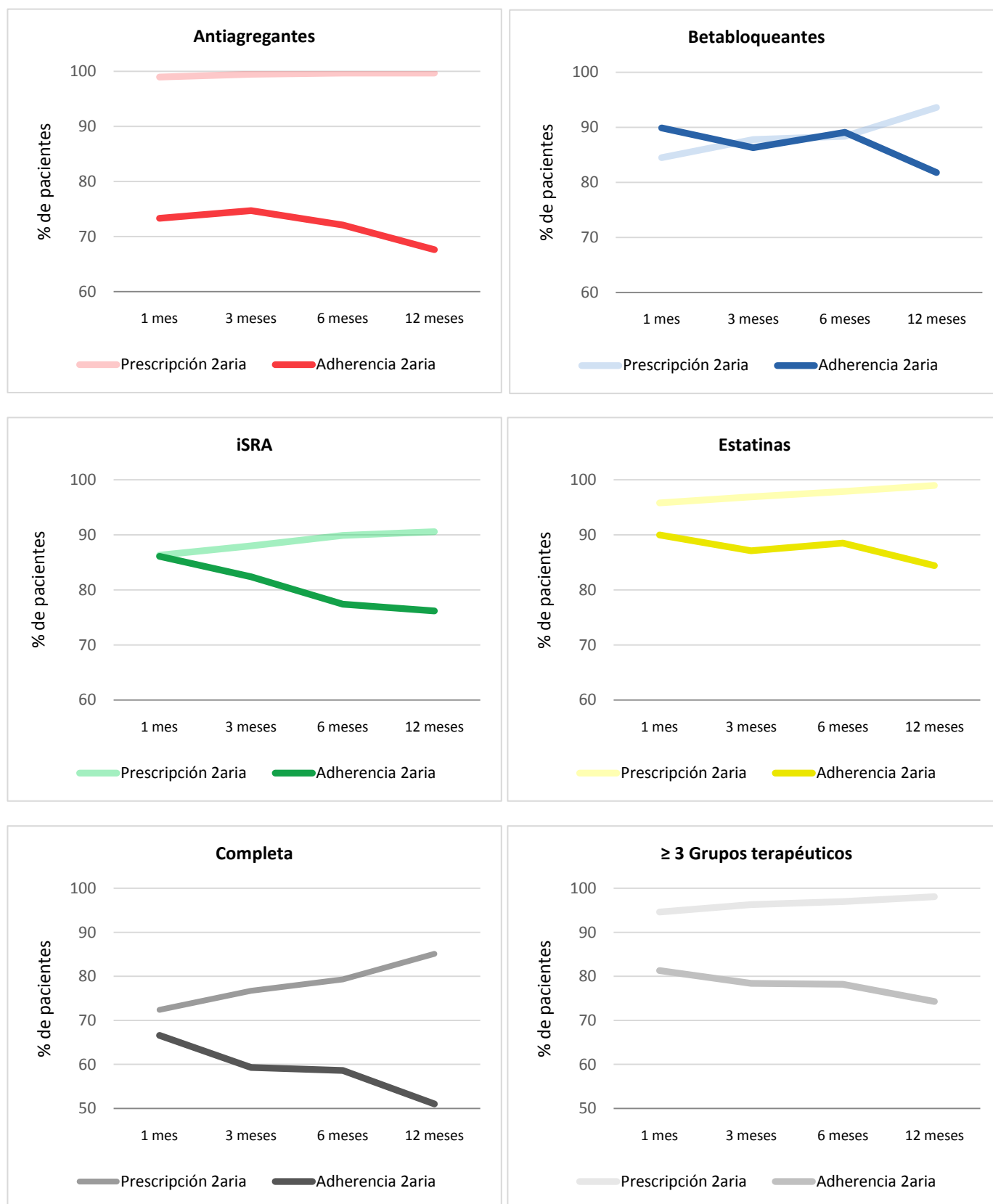


Figura 25. Prescripción y adherencia secundaria. Evolución cronológica durante el primer año postIAM.

4.2.10 Evolución clínica

Reingresaron por ECV 86 pacientes (14,9%), 65 por nuevo episodio cardiaco, 18 por ACV y tres por AP. Fig. 26.

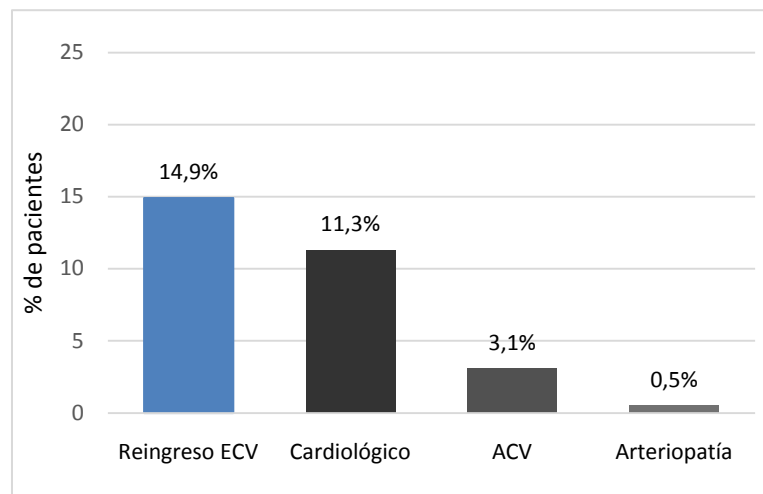


Figura 26. Reingreso por ECV.

Durante el primer mes postIAM reingresaron 11 pacientes (1,9%), en los primeros seis meses 26 (4,5%) y 38 (6,6%) durante el primer año, representando el 44,2% del total de reingresos. Tabla 16.

Tabla 16. Reingresos por ECV. Cronología

Variable	1 mes	6 meses	12 meses	80 meses
Reingresos	11 (1,9%)	26 (4,5%)	38 (6,6%)	86 (14,9%)

Al final del estudio permanecían vivos 490 pacientes (85,1%), 78 fallecieron (13,5%) y ocho (1,4%) se perdieron durante el seguimiento. En 36 pacientes la causa de muerte fue cardiológica, en seis por un ACV, en nueve fue desconocida y en 27 el origen no fue cardiovascular. Fig. 27.

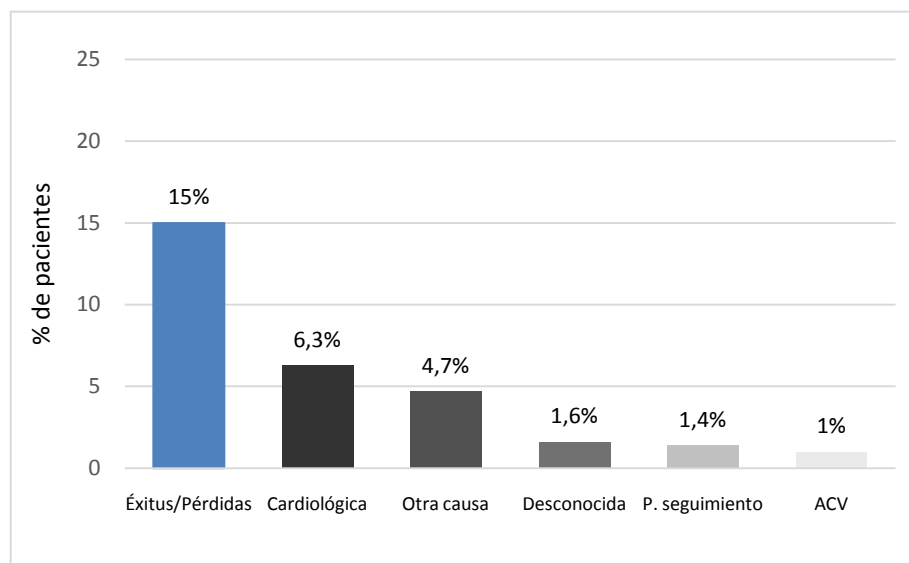


Figura 27. Causa de muerte.

La mortalidad por causa distinta a ECV se recoge en la Tabla 17.

Tabla 17. Mortalidad por otra causa

Variable	n	%
Neoplásica	15	2,6
Insuficiencia renal	4	0,7
Neurológica	2	0,3
Insuficiencia respiratoria	1	0,2
Shock séptico	1	0,2
Insuficiencia hepática	1	0,2
Pancreatitis	1	0,2
SIDA	1	0,2
Traumatismo craneoencefálico	1	0,2

Los resultados en cuanto a la cronología de la mortalidad, pérdida de seguimiento y objetivo primario quedan recogidos en la Tabla 18.

Tabla 18. Mortalidad y objetivo primario. Cronología

Mortalidad	6 meses	12 meses	60 meses	80 meses
Global	12 (2,1%)	21 (3,6%)	73 (12,7%)	78 (13,8%)
Cardiológica	8 (1,4%)	15 (2,6%)	36 (6,2%)	36 (6,2%)
ACV	1 (0,2%)	1 (0,2%)	6 (1%)	6 (1%)
Desconocida	1 (0,2%)	2 (0,3%)	9 (1,6%)	9 (1,6%)
Otra causa	2 (0,3%)	3 (0,5%)	22 (3,9%)	27 (4,7%)
Pérdida de seguimiento	0 (0%)	1 (0,2%)	7 (1,2%)	8 (1,4%)
Objetivo primario	33 (5,7%)	50 (8,7%)	113 (19,6%)	117 (20,3%)

4.2.11 Mortalidad y objetivo primario

La probabilidad de mortalidad cardiovascular a los 12 meses postIAM fue del 3%, aumentando hasta el 11% a los cinco años, mientras que la mortalidad por otra causa fue del 0,5% y 9,1%, respectivamente. Tabla 19 y Fig. 28A.

Tabla 19. Mortalidad. Incidencia acumulativa

Mortalidad	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	80 meses
Cardiovascular	3,1%	5,5%	6,8%	8,5%	11,4%	11,4%
Otra causa	0,5%	1,8%	2,9%	4%	5,1%	9,1%

En el caso de la aparición de objetivo primario, la probabilidad de incidencia queda recogida en la Tabla 20 y Fig. 28B.

Tabla 20. Objetivo primario. Incidencia acumulativa

	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	80 meses
Obj. primario	8,7%	13,7%	16,1%	20,3%	24,3%	26,6%
Otra causa	0,5%	1,6%	2,5%	2,7%	3,5%	6%

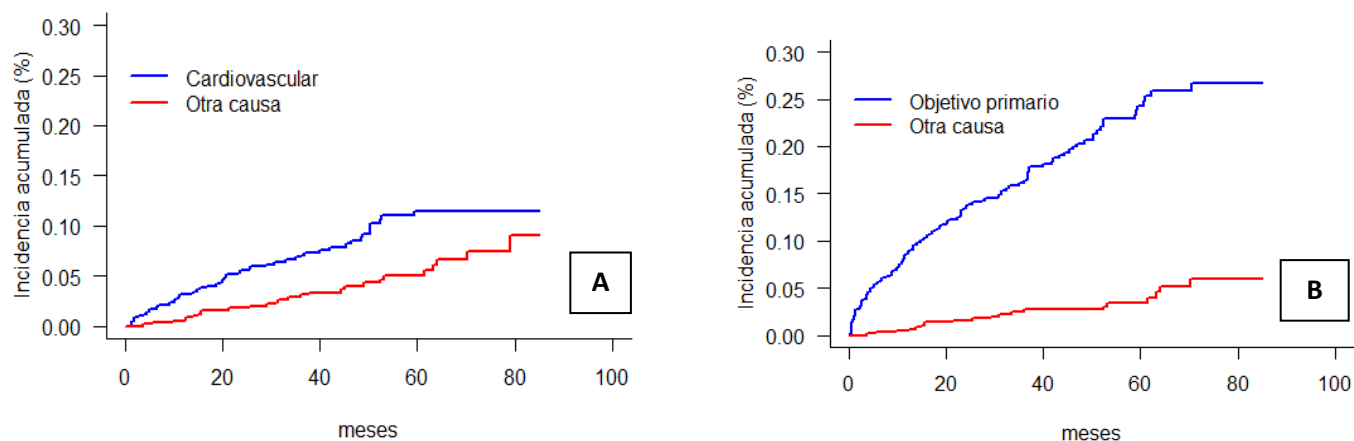


Figura 28. Incidencia acumulativa. A: Mortalidad. B: Objetivo primario.

4.3 Prescripción farmacológica y análisis comparativo con el resto de variables

El análisis, mediante el test de χ^2 , de la relación entre la prescripción de doble antiagregación plaquetaria tras el alta hospitalaria y el resto de variables demostró que fue mayor en pacientes sometidos a ICP ($p = 0,001$, test de Fisher). Por el contrario, fue menor en mujeres ($p = 0,015$), en los pacientes con una edad ≥ 65 años ($p = 0,001$), con antecedentes de ACV ($p = 0,014$, test de Fisher) o asma ($p = 0,004$, test de Fisher) y los que durante el ingreso presentaron insuficiencia cardiaca ($p = 0,001$) o bloqueo AV ($p = 0,035$, test de Fisher).

Con respecto a los betabloqueantes, la prescripción observada fue mayor que la esperada en los pacientes sometidos a ICP ($p = 0,003$). Por el contrario, fue menor en los pacientes con EPOC ($p = 0,001$), bradicardia ($p = 0,001$, test de Fisher) o bloqueo AV ($p = 0,015$).

La prescripción de iSRA fue mayor en los pacientes con HTA ($p = 0,001$) o con DM ($p = 0,007$).

La prescripción de estatinas fue mayor en los pacientes con dislipemia ($p = 0,001$) o en los sometidos a ICP ($p = 0,003$, test de Fisher). Por el contrario, fue menor en los pacientes con antecedentes de AP ($p = 0,001$, test de Fisher).

La prescripción completa con doble antiagregación plaquetaria tras el alta hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes con HTA ($p = 0,002$) o en los sometidos a ICP ($p = 0,001$). Por el contrario, fue menor en las mujeres ($p = 0,042$), en los pacientes mayores ($p = 0,026$), en la EPOC ($p = 0,001$), en el asma ($p = 0,046$), y en los que durante el ingreso presentaron insuficiencia cardiaca ($p = 0,012$), bradicardia ($p = 0,011$, test de Fisher) o bloqueo AV ($p = 0,002$).

Las variables independientes obtenidas en el análisis multivariante de regresión logística “paso a paso”, tanto según principio activo como en la prescripción completa, se exponen, según orden de entrada, en la Tabla 21.

Tabla 21. Prescripción farmacológica. Análisis de regresión logística

Variable	β	OR	IC 95%	p
<i>Antiagregantes</i>				
ICP	2,510	12,305	5,452-27,772	0,001
Insuficiencia cardiaca	-1,366	0,255	0,117-0,555	0,001
Género	-0,678	0,432	0,324-0,881	0,041
<i>Betabloqueantes</i>				
EPOC	-1,081	0,339	0,199-0,578	0,001
ICP	0,940	2,561	1,209-5,425	0,014
<i>iSRA</i>				
HTA	1,291	3,638	0,223-5,953	0,001
<i>Estatinas</i>				
AP	-1,657	0,191	0,059-0,633	0,006
Dislipemia	1,326	3,765	1,502-9,438	0,005
ICP	1,493	4,449	1,526-12,699	0,006
<i>Prescripción completa</i>				
ICP	1,353	3,870	1,916-7,817	0,001
HTA	0,719	2,052	1,398-3,012	0,001
EPOC	-0,690	0,520	0,307-0,821	0,006
Bradicardia	-2,115	0,121	0,024-0,617	0,011
Bloqueo AV	-1,062	0,346	0,165-0,726	0,005

En la Tabla 22 se resumen los factores que condicionaron la prescripción farmacológica postIAM.

Tabla 22. Prescripción farmacológica tras el alta hospitalaria. Factores condicionantes

Prescripción	Factores proprescripción	Factores antiprescripción
Doble antiagregación	ICP*	Mujer* Edad (≥ 65 años) ACV Asma Insuficiencia cardiaca* Bloqueo AV
Betabloqueantes	ICP*	EPOC* Bradicardia Bloqueo AV
iSRA	HTA* DM	-
Estatinas	Dislipemia* ICP*	AP*
Prescripción completa	HTA* ICP*	Mujer Edad (≥ 65 años) EPOC* Asma Insuficiencia cardiaca Bradicardia* Bloqueo AV*

(*) variable independiente en el análisis de regresión logística.

4.4 Adherencia farmacológica y análisis comparativo con el resto de variables

4.4.1 Adherencia primaria

No se objetivó significación estadística alguna cuando se analizó, mediante el test de χ^2 , la relación entre la adherencia a doble antiagregación plaquetaria y el resto de variables, en base a los pacientes con prescripción. En cuanto a los betabloqueantes, la adherencia respecto a la prescripción fue menor en pacientes con antecedentes cardiológicos ($p = 0,001$, test de Fisher), psiquiátricos ($p = 0,040$, test de Fisher) o con

tratamiento previo con betabloqueantes ($p = 0,004$, test de Fisher) o con iSRA ($p = 0,004$, test de Fisher).

Con respecto a los iSRA, la adherencia fue menor en los pacientes con tratamiento previo con iSRA ($p = 0,032$, test de Fisher) o en aquellos con antecedentes neurológicos ($p = 0,008$, test de Fisher).

La adherencia a las estatinas fue menor en mujeres ($p = 0,017$, test de Fisher).

La adherencia primaria completa, en relación a los pacientes con prescripción completa tras el alta, fue significativamente mayor en pacientes pensionistas ($p = 0,039$). Contrariamente, fue menor en pacientes con antecedentes cardiológicos ($p = 0,006$), neurológicos ($p = 0,012$, test de Fisher), psiquiátricos ($p = 0,011$) o con tratamiento previo con betabloqueantes ($p = 0,039$, test de Fisher).

Las variables independientes obtenidas en el análisis multivariante de regresión logística “paso a paso” se exponen, según orden de entrada, en la Tabla 23.

Tabla 23. Adherencia primaria. Análisis de regresión logística

Variable	β	OR	IC 95%	p
<i>Betabloqueantes</i>				
Betabloqueantes previos	-1,596	0,203	0,047-0,869	0,032
Antecedentes cardiológicos	-2,416	0,890	0,018-0,440	0,003
iSRA previos	-1,398	0,247	0,062-0,992	0,049
<i>iSRA</i>				
Antecedentes neurológicos	-1,881	0,153	0,046-0,505	0,002
<i>Estatinas</i>				
Género	-1,415	0,243	0,076-0,778	0,017
<i>Adherencia completa</i>				
Antecedentes neurológicos	-2,185	0,113	0,029-0,437	0,002
Antecedentes cardiológicos	-1,362	0,256	0,101-0,650	0,004
Cobertura sanitaria	1,382	3,984	1,461-10,862	0,007

En la Tabla 24 se resumen tanto los factores proadherentes como antiadherentes, anteriormente referidos.

Tabla 24. Adherencia primaria. Factores condicionantes

Adherencia primaria	Factores proadherentes	Factores antiadherentes
Doble antiagregación	-	-
Betabloqueantes	-	Antecedentes cardiológicos* Antecedentes psiquiátricos Tratamiento previo betabloqueantes* Tratamiento previo iSRA*
iSRA	-	Antecedentes neurológicos* Tratamiento previo iSRA
Estatinas	-	Género*
Adherencia completa	Cobertura sanitaria*	Antecedentes cardiológicos* Antecedentes neurológicos* Antecedentes psiquiátricos Tratamiento previo betabloqueantes

(*) variable independiente en el análisis de regresión logística.

4.4.2 Adherencia secundaria

Durante el primer año postIAM, cuando el análisis de la adherencia secundaria, PDC $\geq 80\%$, se realizó según principio activo y con respecto al total de pacientes con prescripción de antiagregantes, la frecuencia observada fue mayor que la esperada en los pacientes con dislipemia ($p = 0,010$) y los sometidos a ICP ($p = 0,017$). Por el contrario, la adherencia fue menor en los pacientes mayores ($p = 0,039$).

En cuanto a los betabloqueantes, la adherencia secundaria fue mayor en los pacientes mayores ($p = 0,009$), pensionistas ($p = 0,001$), hipertensos ($p = 0,005$), diabéticos ($p = 0,034$), con tratamiento previo de betabloqueantes ($p = 0,010$) o en los sometidos a ICP ($p = 0,031$). En los pacientes extranjeros la adherencia fue menor ($p = 0,001$), así como con historia de tabaquismo ($p = 0,011$).

La adherencia secundaria a los iSRA fue mayor en pacientes pensionistas ($p = 0,003$), en aquellos con DM ($p = 0,003$) o con tratamiento previo con iSRA ($p = 0,003$), siendo menor en los pacientes extranjeros ($p = 0,009$).

En cuanto a las estatinas, la adherencia secundaria se observó más frecuentemente en pacientes pensionistas ($p = 0,004$), hipertensos ($p = 0,015$), dislipémicos ($p = 0,002$), obesos ($p = 0,011$) o con insuficiencia renal ($p = 0,032$). Fue menor en pacientes extranjeros ($p = 0,001$) o con antecedentes de alcoholismo ($p = 0,014$, test de Fisher).

Cuando se analizó la adherencia secundaria a los cuatro grupos de fármacos, en relación a los pacientes con prescripción completa, se comprobó que fue mayor en los pacientes con dislipemia ($p = 0,001$) o en los sometidos a ICP ($p = 0,010$). Por el contrario, fue menor en los pacientes de nacionalidad extranjera ($p = 0,018$) o con antecedentes de EPOC ($p = 0,027$). Los resultados del análisis multivariante se exponen en la Tabla 25.

Tabla 25. Adherencia secundaria. Análisis de regresión logística

Variable	β	OR	IC 95%	p
<i>Antiagregantes</i>				
Dislipemia	0,457	1,579	1,103-2,259	0,012
ICP	0,851	2,343	1,173-4,679	0,016
<i>Betabloqueantes</i>				
HTA	0,694	2,003	1,193-3,360	0,009
ICP	1,349	3,855	1,548-9,598	0,004
Cobertura sanitaria	0,717	2,049	1,211-3,465	0,007
<i>iSRA</i>				
DM	0,681	1,976	1,241-3,145	0,004
Nacionalidad	-1,018	0,361	0,161-0,810	0,013
<i>Estatinas</i>				
Nacionalidad	-1,071	0,343	0,148-0,793	0,012
Dislipemia	0,628	1,873	1,172-2,992	0,009
Cobertura sanitaria	0,632	1,881	1,164-3,037	0,010
Obesidad	1,130	3,096	1,084-8,842	0,035
<i>Adherencia completa</i>				
Dislipemia	0,608	1,836	1,291-2,610	0,001
ICP	1,028	2,797	1,242-6,297	0,013
Nacionalidad	-1,040	0,354	0,147-0,850	0,020
EPOC	-0,595	0,551	0,226-0,904	0,018

En la Tabla 26 se resumen tanto los factores proadherentes como antiadherentes, anteriormente referidos.

Tabla 26. Adherencia secundaria. Factores condicionantes

Adherencia secundaria	Factores proadherentes	Factores antiadherentes
Antiagregantes	Dislipemia* ICP*	Edad (≥ 65 años)
Betabloqueantes	Edad (≥ 65 años) Cobertura sanitaria* HTA* DM Tratamiento previo betabloqueantes ICP*	Nacionalidad Tabaquismo
iSRA	Cobertura sanitaria DM* Tratamiento previo iSRA	Nacionalidad*
Estatinas	Cobertura sanitaria* HTA Dislipemia* Obesidad* Insuficiencia renal	Nacionalidad* Alcoholismo
Adherencia completa	Dislipemia* ICP*	Nacionalidad* EPOC*

(*) variable independiente en el análisis de regresión logística.

4.5 Prescripción y adherencia farmacológica. Tendencia temporal

4.5.1 Prescripción y adherencia primaria. Tendencia temporal

Cuando se analizó la tendencia anual de la prescripción una vez el paciente es dado de alta, mediante el test de tendencia de proporciones de Cochran-Armitage, no se objetivó diferencia significativa alguna en la prescripción de doble antiagregación plaquetaria ($p = 0,673$), de antiagregantes ($p = 0,991$), de betabloqueantes ($p = 0,813$), de iSRA ($p = 0,965$), de estatinas ($p = 0,991$), de prescripción completa ($p = 0,125$), de los cuatro grupos ($p = 0,412$) o a partir de tres grupos terapéuticos ($p = 0,998$).

Mediante el test de χ^2 se comparó la tendencia entre los pacientes ingresados durante el periodo 2008-10 y los ingresados entre 2011-13. No se observó variación significativa entre la frecuencia observada y la esperada en el análisis de la prescripción de

antiagregantes ($p = 0,288$) o de iSRA ($p = 0,312$). Por el contrario, la prescripción de doble antiagregación plaquetaria ($p = 0,012$), de betabloqueantes ($p = 0,001$) o de estatinas ($p = 0,009$) aumentó significativamente en los pacientes ingresados en el último periodo, lo que condicionó una mayor tasa de prescripción completa ($p = 0,001$).

De los 305 pacientes (53%) ingresados en el primer trienio, en 192 (63%) se realizó una prescripción completa teniendo en cuenta la doble antiagregación plaquetaria. En el segundo periodo, de 271 pacientes ingresados (47%), la prescripción fue completa en 210 (77,5%). Igualmente, fue significativamente mayor la prescripción de cuatro grupos terapéuticos ($p = 0,001$). Por el contrario, no fue significativa la diferencia en la prescripción de tres o más grupos terapéuticos según periodo de ingreso ($p = 0,076$).

Las OR correspondientes a las variables con significación estadística quedan recogidas en la Tabla 27.

Tabla 27. Prescripción farmacológica. Tendencia temporal. Odds ratio

Variable	β	OR	IC 95%	P
Antiagregantes (Doble)	0,465	1,592	1,097-2,311	0,014
Betabloqueantes	0,897	2,453	1,503-4,005	0,001
Estatinas	1,263	3,534	1,301-9,599	0,013
Completa	0,706	2,026	1,043-2,927	0,001
4 grupos	0,709	2,032	1,391-2,969	0,001

En cuanto a la adherencia primaria, el análisis mediante el test de tendencia de proporciones no expresó ninguna significación estadística en la adherencia primaria anual a doble antiagregación ($p = 0,999$), a antiagregantes ($p = 0,999$), a betabloqueantes ($p = 0,999$), a iSRA ($p = 0,989$), a estatinas ($p = 0,999$), y en la adherencia completa ($p = 0,989$), a cuatro grupos ($p = 0,987$) o a partir de tres grupos ($p = 0,999$).

Según el periodo de ingreso, la adherencia primaria a antiagregantes ($p = 0,525$), a betabloqueantes ($p = 0,194$), a iSRA ($p = 0,833$) o a estatinas ($p = 0,062$) no mostró variación con significación estadística con respecto a los pacientes ingresados en el período 2011-12. Por el contrario, la adherencia a doble antiagregación plaquetaria aumentó significativamente ($p = 0,027$) lo que condicionó un aumento significativo en la adherencia

completa ($p = 0,001$) y a los cuatro grupos ($p = 0,001$), no así en la adherencia a tres o más grupos ($p = 0,090$).

Durante el primer periodo la adherencia completa, con respecto a la prescripción, se objetivó en 180 pacientes (93,7%), y en el segundo en 200 pacientes (95,2%), ($p = 0,001$). Las OR correspondientes se exponen en la Tabla 28.

Tabla 28. Adherencia primaria. Tendencia temporal. Odds ratio

Variable	β	OR	IC 95%	P
Antiagregantes (Doble)	0,727	2,069	1,076-3,978	0,029
Completa	0,671	1,956	1,373-2,782	0,001
4 grupos	0,664	1,942	1,338-2,817	0,001

4.5.2 Prescripción y adherencia secundaria. Tendencia temporal

La prescripción durante todo el periodo de seguimiento se mantuvo estable, sin significación estadística anual según el test de tendencia de Cochran-Armitage en antiagregantes ($p = 0,999$), en betabloqueantes ($p = 0,995$), en iSRA ($p = 0,999$), en estatinas ($p = 0,999$), en la prescripción completa ($p = 0,983$) y a partir de tres grupos ($p = 0,999$).

Igualmente, cuando se comparó la frecuencia observada con la esperada, mediante el test de χ^2 , entre el periodo 2008-10 frente a 2011-13 tampoco se objetivó una variación con significación estadística alguna en antiagregantes ($p = 0,933$), en betabloqueantes ($p = 0,142$), en iSRA ($p = 0,572$), en estatinas ($p = 0,224$), en la prescripción completa ($p = 0,069$) y a partir de tres grupos ($p = 0,875$).

La adherencia secundaria, según año de ingreso, no confirmó significación estadística alguna mediante el test de tendencia al analizar los antiagregantes ($p = 0,920$), los betabloqueantes ($p = 0,463$), los iSRA ($p = 0,862$) y las estatinas ($p = 0,337$), ni en la adherencia completa ($p = 0,184$) o a partir de tres grupos ($p = 0,358$).

No obstante, y mediante la aplicación del test de χ^2 , la adherencia secundaria a antiagregantes ($p = 0,042$), a betabloqueantes ($p = 0,001$), a estatinas ($p = 0,004$), a los cuatro grupos ($p = 0,002$) o a partir de tres grupos ($p = 0,002$) aumentó significativamente

en los pacientes ingresados en el periodo de 2011-13. La adherencia completa se objetivó en un 44% en el primer periodo y en un 55,7% en el segundo. Las OR correspondientes se exponen en la Tabla 29.

Tabla 29. Adherencia secundaria. Tendencia temporal. Odds ratio

Variable	β	OR	IC 95%	P
Antiagregantes	0,392	1,408	1,012-2,165	0,043
Betabloqueantes	0,793	2,209	1,447-3,372	0,001
Estatinas	0,528	1,789	1,205-2,656	0,004
Completa	0,521	1,683	1,206-2,350	0,002
≥ 3 grupos	0,586	1,797	1,256-2,570	0,001

4.6 Adherencia primaria. Mortalidad y Objetivo primario

4.6.1. Adherencia primaria y mortalidad primer año postIAM

En base a la totalidad de pacientes incluidos en el estudio, la probabilidad de mortalidad cardiovascular durante el primer año postIAM, incidencia acumulativa, fue significativamente menor en los pacientes con adherencia primaria a betabloqueantes y a estatinas, limitando la significación en la adherencia a antiagregantes e iSRA. Tabla 30 y 31.

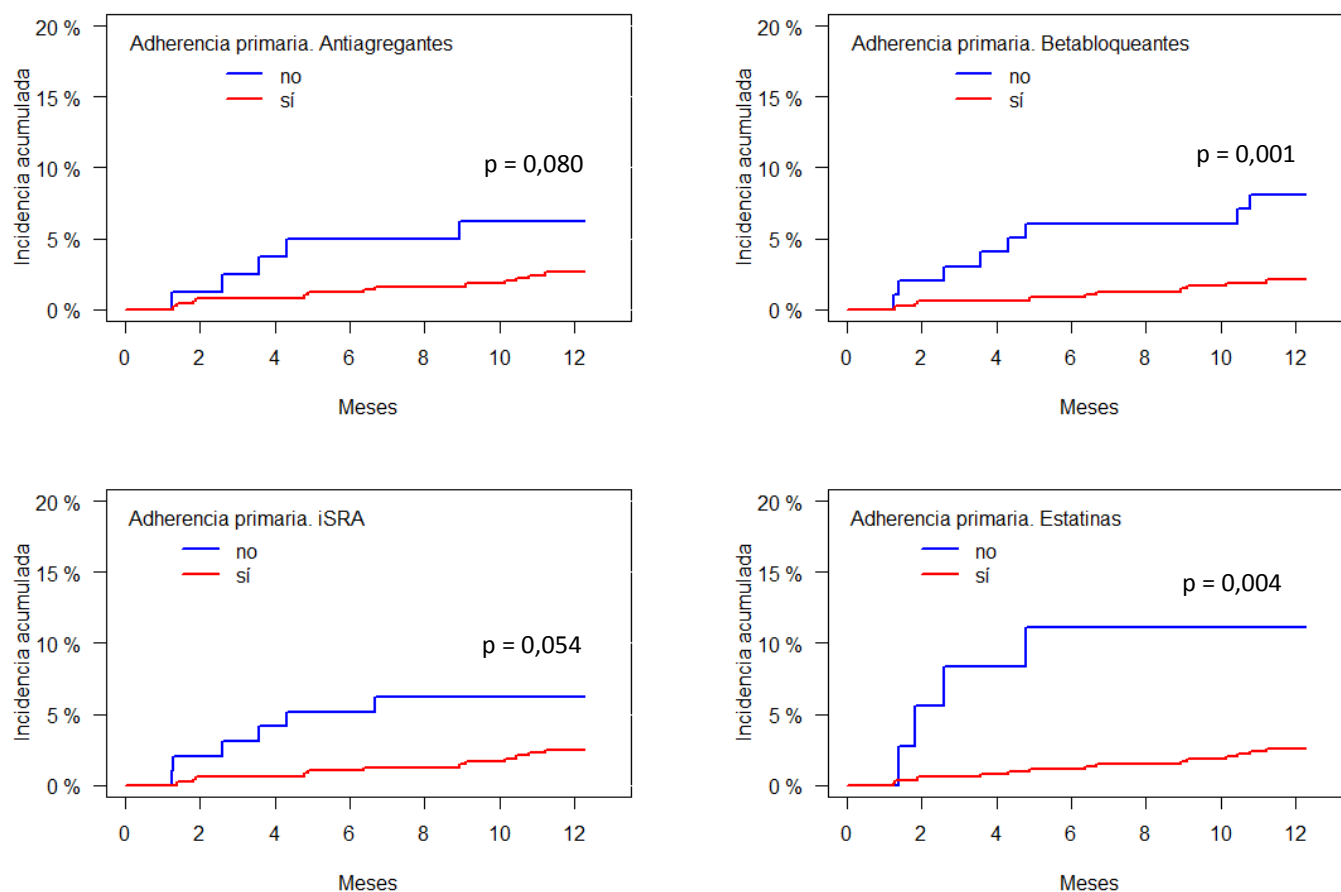
Tabla 30. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM. Principios activos

Variable	Nivel de corte	Univariante		
		n	1 año (%)	p
Antiagregantes	No	46	6,3	0,080
	Si	530	2,6	
Betabloqueantes	No	99	8,1	0,001
	Si	477	2,1	
iSRA	No	97	6,2	0,054
	Si	479	2,5	
Estatinas	No	36	11,1	0,004
	Si	540	2,6	

Tabla 31. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM. Principios activos. Hazard ratio

Variable	B	HR	IC 95%	P
Antiagregantes (Doble)	-0,896	0,408	0,145-1,150	0,089
Betabloqueantes	-1,380	0,251	0,099-0,634	0,003
iSRA	-0,936	0,392	0,147-1,050	0,062
Estatinas	-1,520	0,218	0,070-0,669	0,007

En la Fig. 29 se exponen las curvas de mortalidad en la adherencia primaria, según los principios activos analizados.

**Figura 29.** Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM según principio activo.

Según grupos de fármacos, el pronóstico fue peor al primer año de seguimiento cuando la adherencia primaria no fue completa o fue menor a tres grupos de fármacos tras analizar toda la serie de estudio. Los pacientes adherentes a 0-2 grupos tuvieron un mayor riesgo de mortalidad que los adherentes a un mayor número de grupos terapéuticos. Por el contrario, no se objetivó diferencia significativa entre los adherentes a más de tres o a cuatro grupos. Tabla 32, 33 y 34.

Tabla 32. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM. Grupos terapéuticos

Variable	Nivel de corte	Univariante		
		n	1 año (%)	p
Adherencia completa	No	196	5,6	0,007
	Si	380	1,7	
Adherencia ≥ 3 grupos	No	40	14	0,001
	Si	536	2,3	
Grupos de fármacos	0-2	40	14	0,001
	3	126	3,6	
	4	410	1,8	

Tabla 33. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM. Grupos terapéuticos. Comparación por pares

Test	Grupos	0-2	3	4
Test de Gray	0-2	-	0,012	0,001
	3	-	-	0,213

Tabla 34. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM. Grupos terapéuticos. Hazard ratio

Variable	β	HR	IC 95%	P
Adherencia completa	-1,250	0,286	0,108-0,760	0,012
Adherencia ≥ 3 grupos	-1,920	0,147	0,054-0,394	0,001
Grupos de fármacos	-1,070	0,343	0,187-0,632	0,001
- 0-2 versus 3	-1,420	0,241	0,074-0,781	0,018
- 0-2 versus 4	-1,080	0,340	0,197-0,586	0,001
- 3 versus 4	-0,715	0,489	0,156-1,540	0,220

En la Fig. 30 se exponen las curvas de mortalidad en la adherencia primaria, según grupos farmacoterapéuticos analizados.

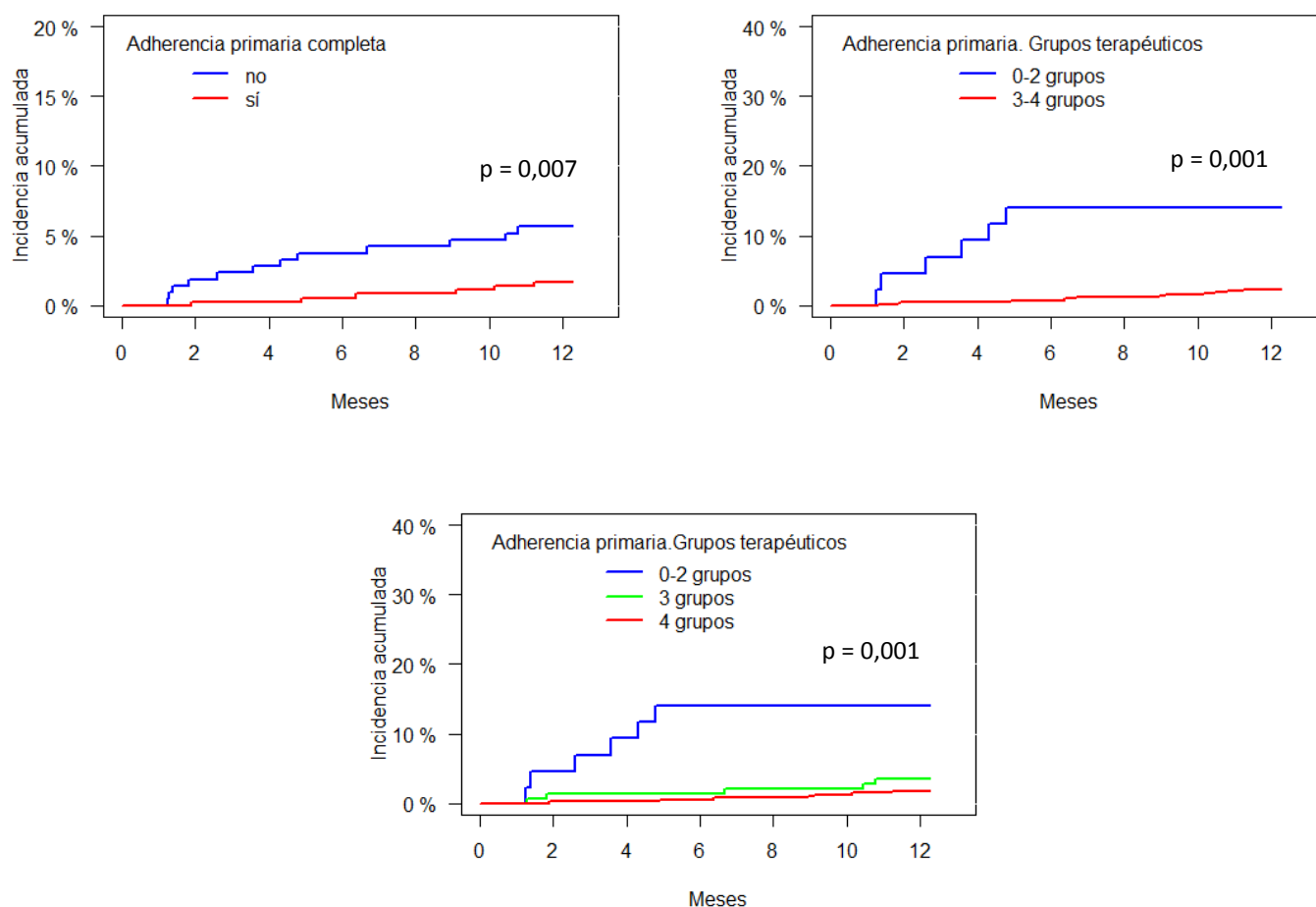


Figura 30. Adherencia primaria. Mortalidad primer año postIAM según grupos terapéuticos.

En la Tabla 35 se exponen los factores pronósticos que condicionaron significativamente la mortalidad en el análisis univariante de incidencia acumulativa y aquellos que entraron en regresión en el análisis de Fine-Gray. La adherencia primaria a partir de tres grupos terapéuticos condicionó independientemente la mortalidad.

Tabla 35. Mortalidad primer año postIAM. Factores pronósticos. Análisis univariante y multivariante

Variable	Nivel de corte	Univariante			Multivariante		
		n	1 año (%)	p	β	p	HR (IC 95%)
Edad	< 65 años	289	0	0,001	0,084	0,001	1,090 (1,048-1,113)
	≥ 65 años	287	6,3				
Cobertura sanitaria	Activo	222	0	0,001			
	Pensionista	354	5,1				
Antecedentes cardiológicos	No	423	2,1	0,022			
	Sí	153	5,9				
ACV	No	543	2,8	0,042			
	Sí	33	9,1				
AP	No	554	2,5	0,001	2,516	0,001	12,390 (3,483-44,050)
	Sí	22	18,2				
EPOC	No	489	2	0,001			
	Sí	87	9,2				
Insuficiencia renal	No	521	2,3	0,001			
	Sí	55	19,9				
Antecedentes neurológicos	No	547	2,6	0,001			
	Sí	29	13,8				
Ausencia autonomía	No	521	2,8	0,001			
	Sí	55	10,9				
Insuficiencia cardíaca	No	498	1,8	0,001	1,163	0,024	3,200 (1,166-8,810)
	Sí	78	11,5				
FEVI < 40%	No	524	2,7	0,046			
	Sí	52	7,7				
Fibrilación auricular	No	534	2,2	0,001	1,556	0,006	4,740 (1,554-14,470)
	Sí	42	14,3				
Bloqueo AV	No	543	2,6	0,002			
	Sí	33	12,2				
ICP	No	37	13,5	0,001			
	Sí	539	2,4				
Adherencia completa	No	196	5,6	0,007			
	Sí	380	1,7				
Adherencia ≥ 3 grupos terapéuticos	No	40	14	0,001	-1,516	0,008	0,222 (0,070-0,680)
	Sí	536	2,3				
Adherencia grupos terapéuticos	0-2	40	14	0,001			
	3	126	3,6				
	4	410	1,8				

4.6.2 Adherencia primaria y objetivo primario primer año postIAM

La incidencia acumulativa de objetivo primario durante el primer año postIAM fue mayor en los pacientes que no fueron adherentes, incluyendo la falta de prescripción, según el tipo de principio activo prescrito. Sin embargo, la diferencia con respecto a los pacientes adherentes no fue significativa, excepto en la adherencia a iSRA ($p = 0,026$). Tabla 36. Los valores de las HR quedan recogidos en la Tabla 37.

Tabla 36. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM. Principios activos

Variable	Nivel de corte	Univariante		
		n	1 año (%)	p
Antiagregantes	No	46	11,3	0,345
	Si	530	8,3	
Betabloqueantes	No	99	11,1	0,336
	Si	477	8,2	
iSRA	No	97	14,4	0,026
	Si	479	7,5	
Estatinas	No	36	13,9	0,231
	Si	540	8,3	

Tabla 37. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM. Principios activos. Hazard ratio

Variable	β	HR	IC 95%	P
Antiagregantes	-0,350	0,704	0,339-1,470	0,350
Betabloqueantes	-0,329	0,720	0,369-1,410	0,340
iSRA	-0,692	0,500	0,270-0,927	0,028
Estatinas	-0,570	0,566	0,220-1,450	0,240

En la Fig. 31 se exponen las curvas del impacto de la adherencia primaria en la incidencia de objetivo primario, según los principios activos analizados.

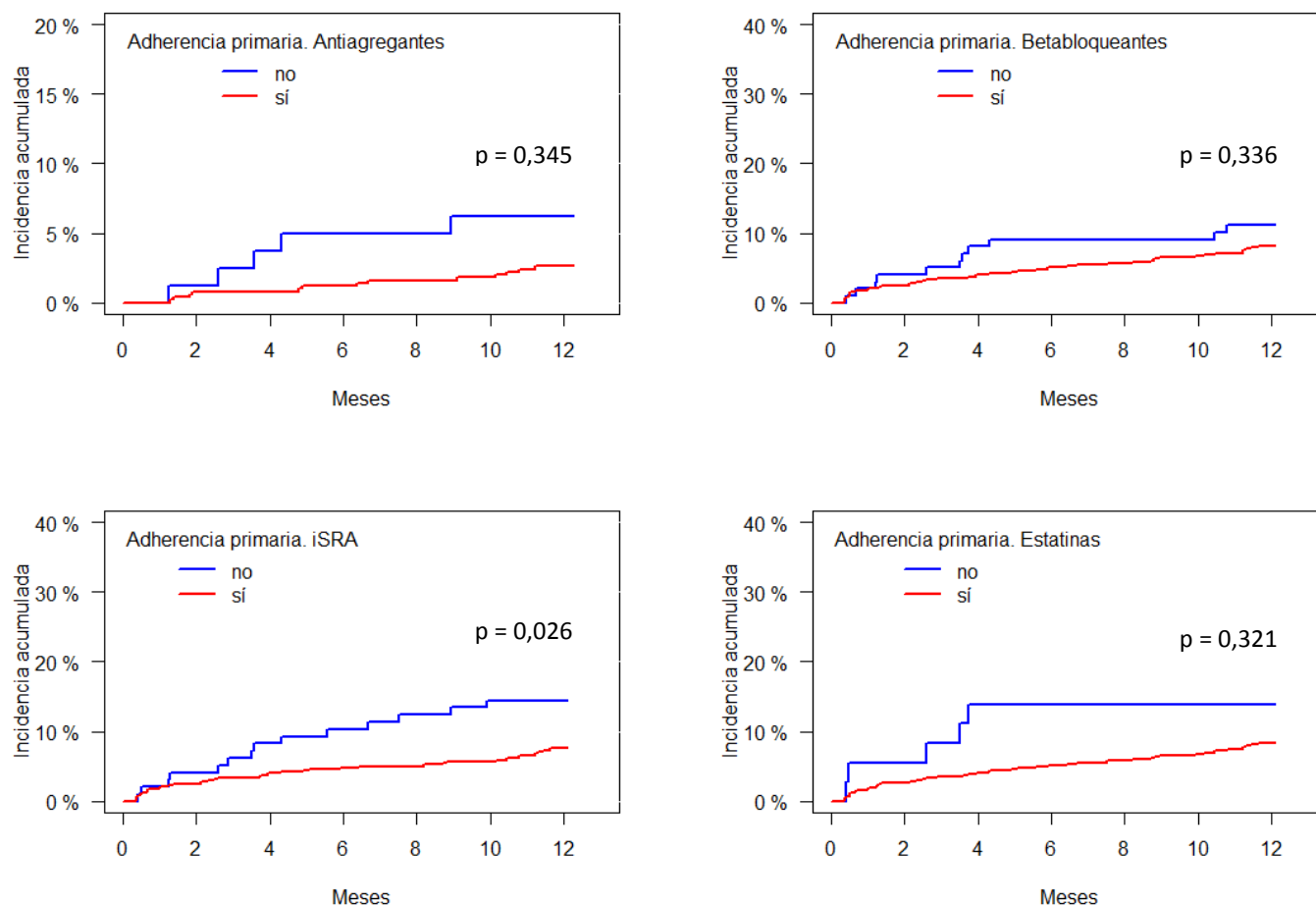


Figura 31. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM según principio activo.

La adherencia completa condicionó una menor probabilidad de objetivo primario durante el primer año postIAM, si bien limitó la significación estadística ($p = 0,082$), respecto al resto de pacientes incluidos en el estudio. Esto mismo se observó cuando el análisis de incidencia acumulativa se realizó en los pacientes adherentes a tres o más grupos terapéuticos ($p = 0,060$). Por grupos de fármacos, se observó una mayor probabilidad de incidencia de objetivo primario cuanto menor fue la adherencia. En la comparación por pares, la adherencia completa condicionó una menor probabilidad significativa en cuanto a la incidencia de objetivo primario, que aquellos pacientes adherentes a 0-2 grupos de fármacos. Tabla 38, 39 y 40.

Tabla 38. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM. Grupos terapéuticos

Variable	Nivel de corte	Univariante		
		n	1 año (%)	p
Adherencia completa	No	196	11,3	0,082
	Si	380	7,2	
Adherencia ≥ 3 grupos	No	40	16,3	0,060
	Si	536	8,1	
Grupos de fármacos	0-2	40	16,3	0,106
	3	126	10,1	
	4	410	7,4	

Tabla 39. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM. Grupos terapéuticos. Comparación por pares

Test	Grupos	0-2	3	4
Test de Gray	0-2	-	0,254	0,039
	3	-	-	0,309

Tabla 40. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM. Grupos terapéuticos. Hazard ratio

Variable	β	HR	IC 95%	P
Adherencia completa	-0,489	0,613	0,352-1,070	0,084
Adherencia ≥ 3 grupos	-0,766	0,465	0,207-1,040	0,063
Grupos de fármacos	-0,406	0,666	0,448-0,990	0,044
- 0-2 versus 3	-0,528	0,590	0,238-1,460	0,250
- 0-2 versus 4	-0,431	0,650	0,428-0,985	0,042
- 3 versus 4	-0,331	0,718	0,380-1,360	0,310

En la Fig. 32 se exponen las curvas de la incidencia de la adherencia primaria en el objetivo primario, según los grupos terapéuticos.

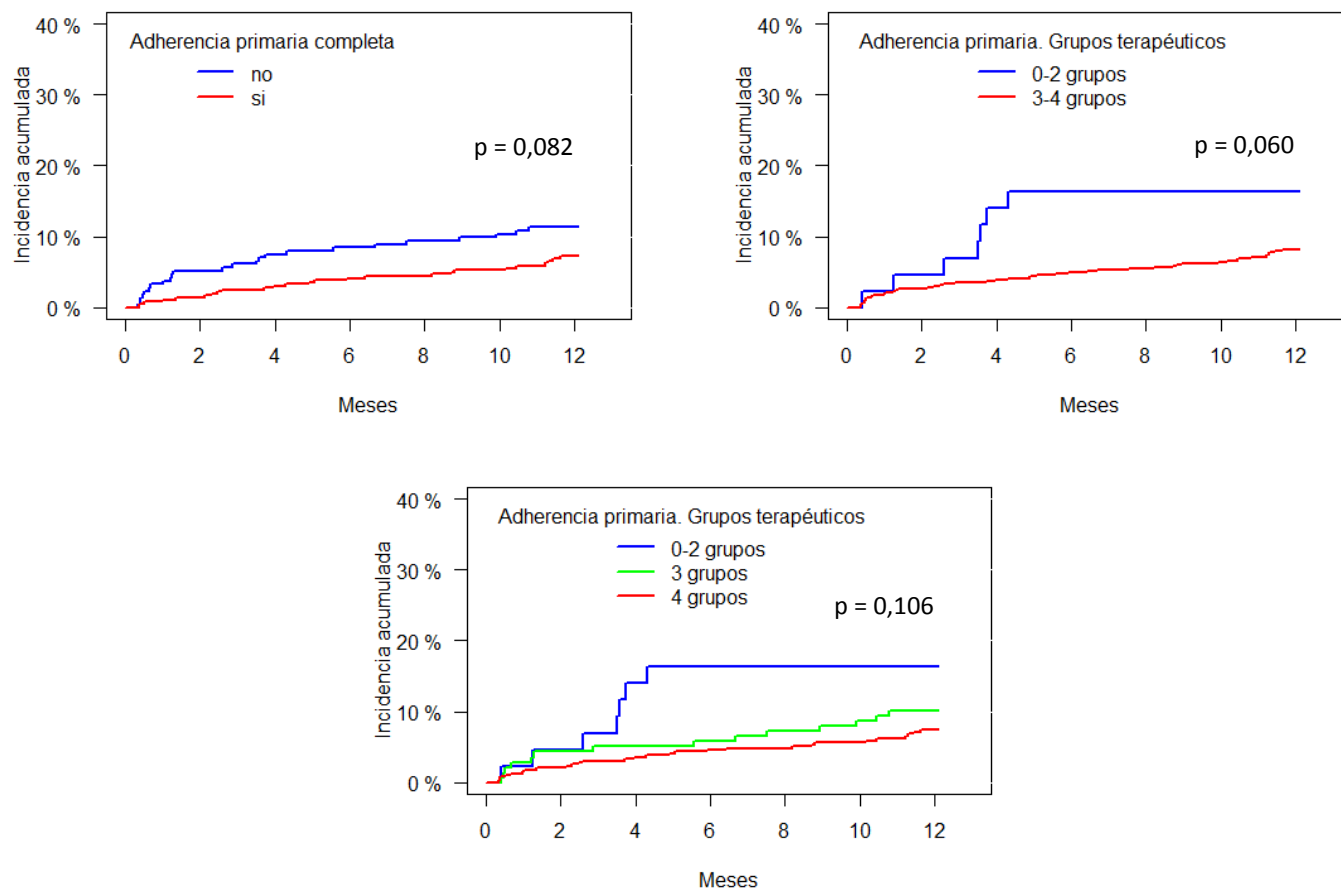


Figura 32. Adherencia primaria. Objetivo primario primer año postIAM según grupos terapéuticos.

Los factores que condicionaron significativamente la aparición del objetivo primario al primer año postIAM quedan recogidos en la Tabla 41. La adherencia primaria no fue incluida en el análisis multivariante de Fine-Gray al no ser significativo su impacto en el análisis univariante.

Tabla 41. Objetivo primario primer año postIAM. Factores pronósticos. Análisis univariante y multivariante

Variable	Nivel de corte	Univariante			Multivariante		
		n	1 año (%)	p	β	p	HR (IC 95%)
Sexo	Hombre	425	6,8	0,007			
	Mujer	151	13,9				
Edad	< 65 años	289	4,8	0,001	0,031	0,011	1,030 (1,010-1,060)
	≥ 65 años	287	12,5				
Cobertura sanitaria	Activo	222	5,4	0,025			
	Pensionista	354	10,7				
Tabaquismo	No	203	12,3	0,021			
	Sí	373	6,7				
Comorbilidad	No	183	4,4	0,012			
	Sí	393	10,7				
ACV	No	543	8,1	0,049			
	Sí	33	18,2				
AP	No	554	7,9	0,002	1,093	0,009	2,980 (1,300-6,842)
	Sí	22	27,3				
EPOC	No	489	7,6	0,020			
	Sí	87	14,9				
Insuficiencia cardiaca	No	498	6,8	0,001	0,962	0,001	2,620 (1,472-4,670)
	Sí	78	20,5				
Fibrilación auricular	No	534	7,7	0,002			
	Sí	42	21,4				
Bloqueo AV	No	543	7,9	0,007			
	Sí	33	21,2				
ICP	No	37	24,3	0,001			
	Sí	539	7,6				

4.7 Adherencia secundaria. Mortalidad y Objetivo primario

4.7.1 Adherencia secundaria y mortalidad

En cuanto a la adherencia secundaria, la probabilidad de mortalidad cardiovascular, incidencia acumulativa, al final del periodo de seguimiento fue menor en los pacientes adherentes a cada uno de los principios activos, respecto a aquellos no adherentes incluyendo la no prescripción. Sin embargo, esta diferencia sólo fue significativa en la adherencia a las estatinas ($p = 0,025$). Tabla 42 y 43.

Tabla 42. Adherencia secundaria. Mortalidad. Principios activos

Variable	Nivel de corte	Univariante		
		n	%	p
Antiagregantes	No	150	14,6	0,139
	Si	426	10,3	
Betabloqueantes	No	174	13,1	0,080
	Si	402	9,6	
iSRA	No	218	12,7	0,460
	Si	358	10,6	
Estatinas	No	142	16,3	0,025
	Si	434	9,8	

Tabla 43. Adherencia secundaria. Mortalidad. Principios activos. Hazard ratio

Variable	B	HR	IC 95%	P
Antiagregantes	-0,433	0,648	0,365-1,150	0,140
Betabloqueantes	-0,495	0,609	0,350-1,750	0,080
iSRA	-0,209	0,811	0,467-1,410	0,460
Estatinas	-0,637	0,529	0,300-0,933	0,028

En la Fig. 33 se exponen las curvas del impacto de la adherencia secundaria en la mortalidad, según los principios activos analizados.

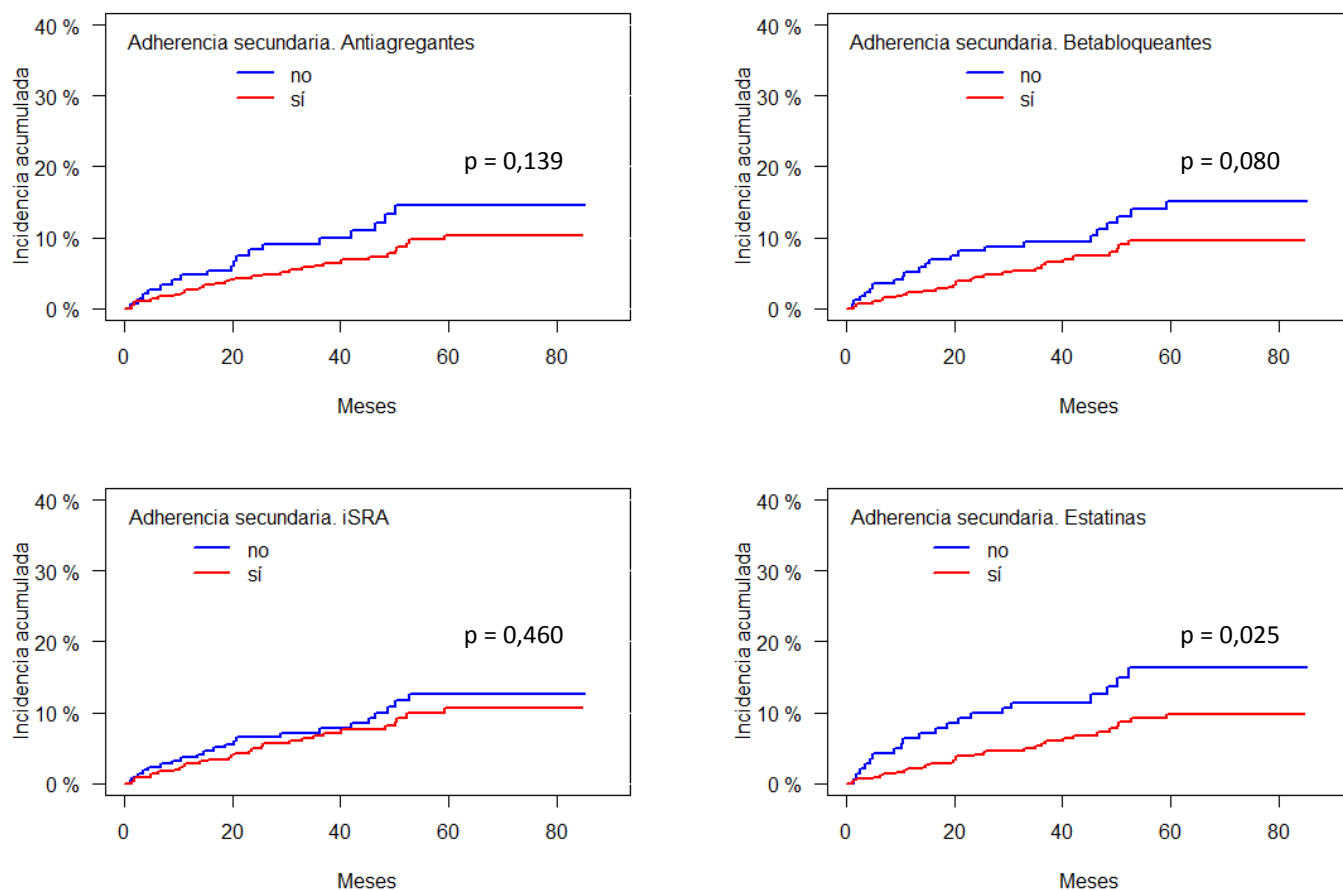


Figura 33. Adherencia secundaria. Mortalidad según principio activo.

En relación a la totalidad de la muestra analizada, la adherencia completa o al menos a tres grupos terapéuticos determinó un pronóstico significativamente mejor. Los pacientes adherentes a 0-2 grupos tuvieron un mayor riesgo de mortalidad que los adherentes a cuatro grupos. Los pacientes adherentes a tres grupos tuvieron un riesgo de mortalidad no distinto de los pacientes con adherencia completa y mejor que los pacientes con una adherencia a 0-2 grupos, aunque limitó la significación estadística. Tablas 44, 45 y 46.

Tabla 44. Adherencia secundaria. Mortalidad. Grupos terapéuticos

Variable	Nivel de corte	Univariante		
		n	%	p
Adherencia completa	No	334	13,8	0,047
	Si	242	7,8	
Adherencia ≥ 3 grupos	No	185	16,6	0,006
	Si	391	8,8	
Grupo de fármacos	0-2	185	16,6	0,020
	3	149	10,1	
	4	242	7,8	

Tabla 45. Adherencia secundaria. Mortalidad. Grupos terapéuticos.

Comparación por pares

Test	Grupos	0-2	3	4
Test de Gray	0-2	-	0,071	0,008
	3	-	-	0,680

Tabla 46. Adherencia secundaria. Mortalidad. Grupos terapéuticos. Hazard ratio

Variable	B	HR	IC 95%	P
Adherencia completa	-0,612	0,542	0,294-0,981	0,048
Adherencia ≥ 3 grupos	-0,759	0,468	0,270-0,811	0,006
Grupos de fármacos	-0,440	0,644	0,459-0,904	0,011
- 0-2 versus 3	-0,637	0,529	0,263-1,070	0,070
- 0-2 versus 4	-0,423	0,655	0,473-0,906	0,011
- 3 versus 4	-0,207	0,813	0,370-1,790	0,610

En la Fig. 34 se exponen las curvas del impacto de la adherencia secundaria en la mortalidad, según los grupos terapéuticos.

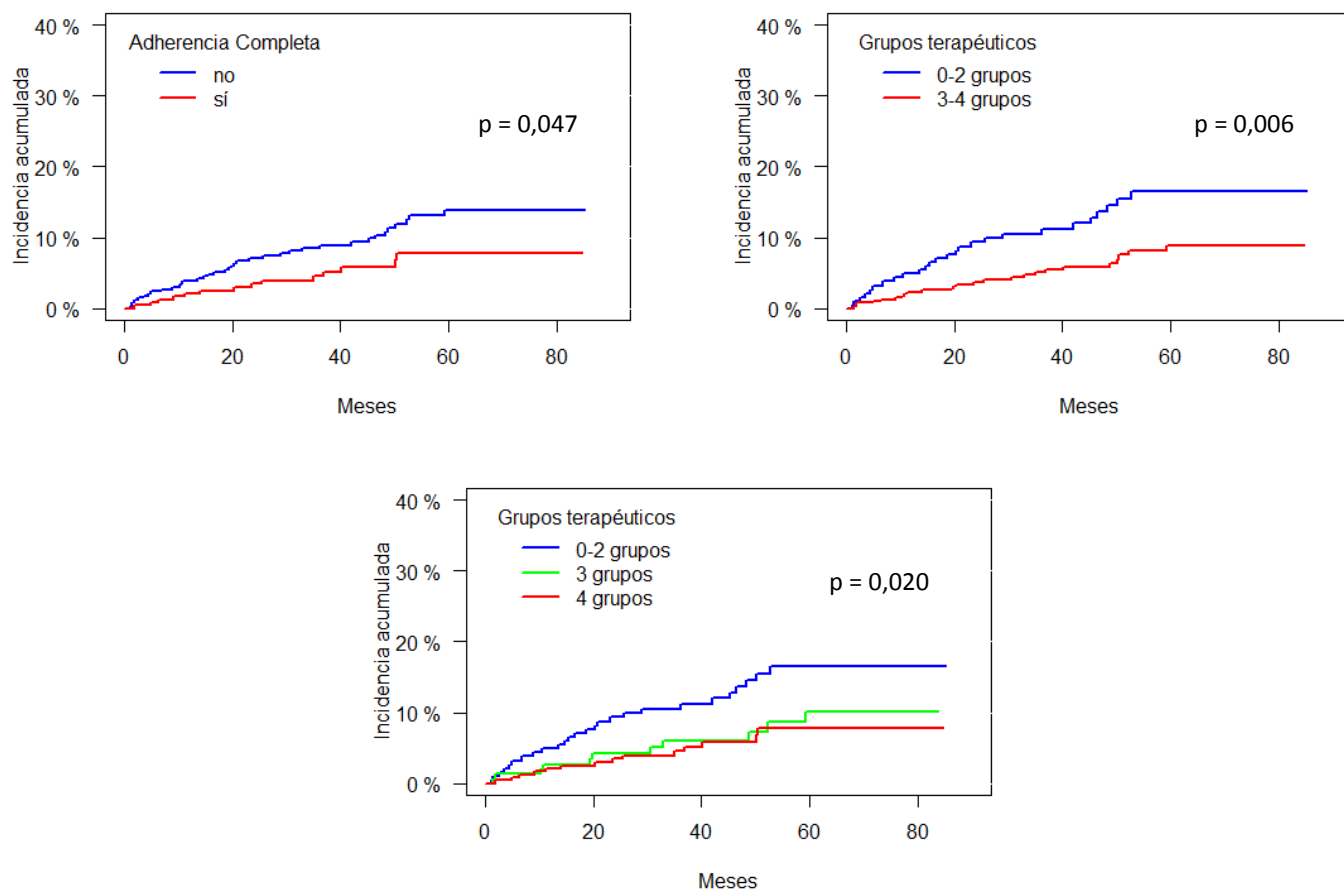


Figura 34. Adherencia secundaria. Mortalidad según grupos terapéuticos.

En la Tabla 47 se exponen las variables que condicionaron significativamente la mortalidad postIAM en el análisis univariante y en el análisis multivariante de Fine-Gray. El orden en que entraron estas variables en este último análisis fue la edad, los pacientes con EPOC, aquellos que presentaron fibrilación auricular durante el ingreso y los que padecían AP.

Tabla 47. Mortalidad postIAM. Factores pronósticos. Análisis univariante y multivariante

Variable	Nivel de corte	Univariante			Multivariante		
		n	(%)	p	β	p	HR (IC 95%)
Sexo	Hombre	425	8,9	0,006			
	Mujer	151	18,1				
Edad	< 65 años	289	3,9	0,001	0,073	0,001	1,080 (1,050-1,110)
	≥ 65 años	287	19				
Cobertura sanitaria	Activo	222	2,5	0,001			
	Pensionista	354	17,3				
HTA	No	203	6,1	0,012			
	Sí	373	14,4				
Tabaquismo	No	203	18,4	0,001			
	Sí	373	7,5				
Antecedentes cardiológicos	No	423	8,5	0,001			
	Sí	153	19,7				
ACV	No	543	10,7	0,013			
	Sí	33	23,7				
AP	No	554	10,5	0,001	1,356	0,030	3,880 (1,570-9,580)
	Sí	22	33,7				
EPOC	No	489	8,2	0,001	1,084	0,001	2,296 (1,700-5,150)
	Sí	87	30,3				
Insuficiencia renal	No	521	10,4	0,001			
	Sí	55	21,2				
Antecedentes neurológicos	No	547	10,4	0,014			
	Sí	29	34				
Insuficiencia cardíaca	No	498	9,3	0,001			
	Sí	78	25,6				
FEVI < 40%	No	524	9,6	0,001			
	Sí	52	29,5				
Fibrilación auricular	No	534	9,1	0,001	1,209	0,001	3,350 (1,820-6,170)
	Sí	42	48,4				
Bloqueo AV	No	543	10	0,002			
	Sí	33	31,6				
ICP	No	37	40	0,001			
	Sí	539	9,3				
Adherencia completa	No	334	13,8	0,047			
	Sí	242	7,8				
Adherencia ≥ 3 grupos terapéuticos	No	185	16,6	0,006			
	Sí	391	8,8				
Adherencia grupos terapéuticos	0-2	185	16,6	0,020			
	3	149	10,1				
	4	242	7,8				

4.7.2 Adherencia secundaria y objetivo primario

En cuanto a la adherencia secundaria, la probabilidad de objetivo primario, incidencia acumulativa, fue menor en los pacientes adherentes respecto al total de la muestra analizada. Sin embargo, esta diferencia sólo fue significativa en la adherencia a las estatinas ($p = 0,005$). Tabla 48.

Tabla 48. Adherencia secundaria. Objetivo primario. Principios activos

Variable	Nivel de corte	Univariante		
		n	%	p
Antiagregantes	No	150	33,3	0,171
	Si	426	24	
Betabloqueantes	No	174	31,1	0,114
	Si	402	24,4	
iSRA	No	218	31,1	0,262
	Si	358	24	
Estatinas	No	142	36,7	0,005
	Si	434	23	

En la Tabla 49 se exponen las HR correspondientes a la adherencia secundaria y objetivo primario, según principio activo analizado.

Tabla 49. Adherencia secundaria. Objetivo primario. Principios activos. Hazard ratio

Variable	B	HR	IC 95%	P
Antiagregantes	-0,273	0,761	0,518-1,120	0,160
Betabloqueantes	-0,283	0,753	0,517-1,100	0,140
iSRA	-0,209	0,811	0,563-1,177	0,260
Estatinas	-0,533	0,587	0,402-0,856	0,005

En la Fig. 35 se muestran las curvas de incidencia de objetivo primario, según la adherencia secundaria a los distintos principios activos.

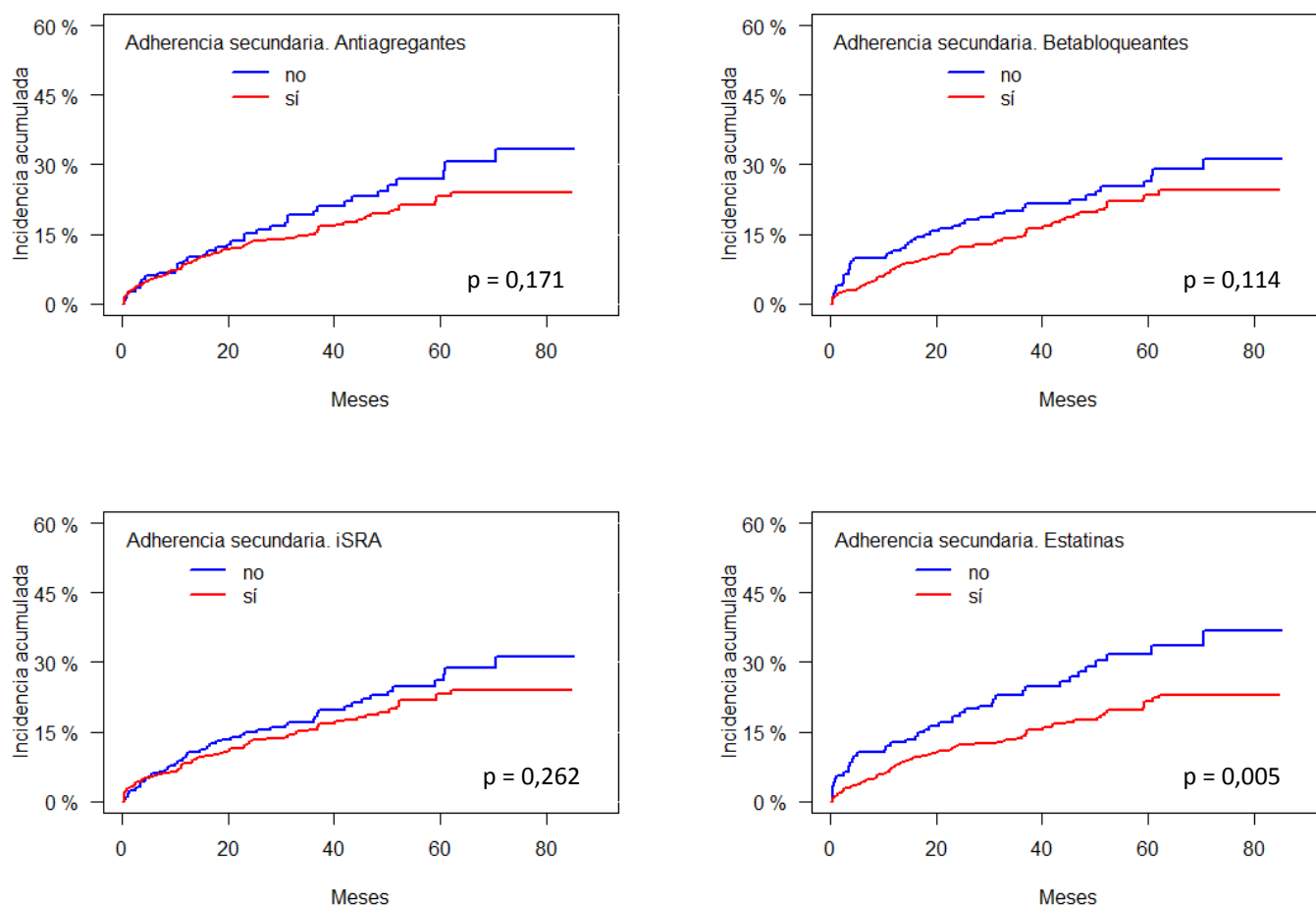


Figura 35. Adherencia secundaria. Objetivo primario según principio activo.

La adherencia completa o al menos a tres grupos terapéuticos determinó un pronóstico significativamente mejor. Los pacientes adherentes a 0-2 grupos tuvieron un mayor riesgo de objetivo primario que los adherentes a cuatro grupos. Los pacientes adherentes a tres grupos tuvieron un riesgo de objetivo primario no distinto de los pacientes con adherencia completa y mejor que los pacientes con una adherencia a 0-2 grupos, aunque ésta no fue significativa. Tabla 50, 51 y 52.

Tabla 50. Adherencia secundaria. Objetivo primario. Grupos terapéuticos

Variable	Nivel de corte	Univariante		
		n	%	p
Adherencia completa	No	334	29,7	0,041
	Si	242	22,1	
Adherencia \geq 3 grupos	No	185	34,1	0,016
	Si	391	22,6	
Grupos de fármacos	0-2	185	34,1	0,040
	3	149	23,7	
	4	242	22,1	

Tabla 51. Adherencia secundaria. Objetivo primario. Grupos terapéuticos. Comparación por pares

Test	Grupos	0-2	3	4
Test de Gray	0-2	-	0,159	0,014
	3	-	-	0,406

Tabla 52. Adherencia secundaria. Objetivo primario. Grupos terapéuticos. Hazard ratio

Variable	B	HR	IC 95%	P
Adherencia completa	-0,400	0,671	0,456-0,986	0,042
Adherencia \geq 3 grupos	-0,448	0,639	0,444-0,920	0,016
Grupos de fármacos	-0,268	0,765	0,619-0,945	0,013
- 0-2 versus 3	-0,327	0,721	0,470-1,140	0,160
- 0-2 versus 4	-0,263	0,769	0,623-0,949	0,014
- 3 versus 4	-0,206	0,814	0,500-1,320	0,410

En la Fig. 36 se exponen las curvas de incidencia de objetivo primario, según la adherencia a grupos terapéuticos.

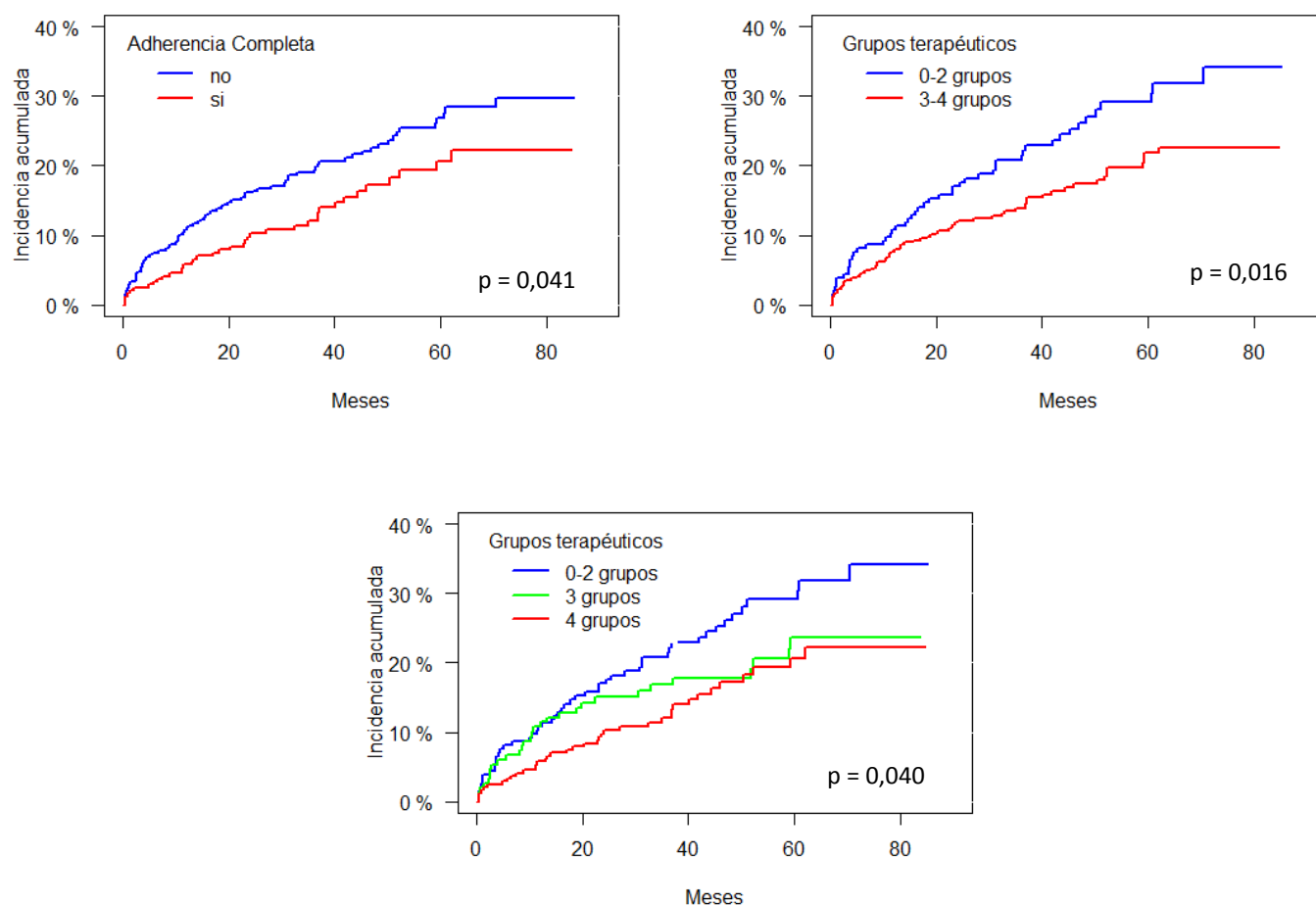


Figura 36. Adherencia secundaria. Objetivo primario según grupos terapéuticos.

En la Tabla 53 se exponen las variables que condicionaron significativamente el objetivo primario postIAM en el análisis univariante y en el análisis multivariante de Fine-Gray. El orden en que entraron estas variables en este último análisis fueron la edad, la adherencia según grupos de fármacos y aquellos con antecedentes de AP.

Tabla 53. Objetivo primario postIAM. Factores pronósticos. Análisis univariante y multivariante

Variable	Nivel de corte	Univariante			Multivariante		
		n	(%)	p	β	p	HR (IC 95%)
Sexo	Hombre	425	23	0,023			
	Mujer	151	35,4				
Edad	< 65 años	289	21,2	0,001	0,023	0,001	1,020 (1,010-1,039)
	≥ 65 años	287	32,1				
Cobertura sanitaria	Activo	222	20,1	0,010			
	Pensionista	354	30,9				
Tabaquismo	No	203	31	0,035			
	Sí	373	24,4				
Antecedentes cardiológicos	No	423	23,1	0,033			
	Sí	153	37,4				
AP	No	554	26	0,003	0,835	0,019	2,310 (1,150-4,625)
	Sí	22	45,8				
EPOC	No	489	24,4	0,003			
	Sí	87	39,6				
Alcoholismo	No	560	25	0,012			
	Sí	16	61				
Insuficiencia cardiaca	No	498	25,3	0,015			
	Sí	78	35				
Fibrilación auricular	No	534	25,3	0,002			
	Sí	42	35				
ICP	No	37	57	0,001			
	Sí	539	24,3				
Adherencia completa	No	334	29,7	0,041			
	Sí	242	22,1				
Adherencia ≥ 3 grupos terapéuticos	No	185	34,1	0,016			
	Sí	391	22,6				
Adherencia grupos terapéuticos	0-2	185	34,1	0,040	-0,248	0,022	0,780 (0,630-0,969)
	3	149	23,7				
	4	242	22,1				

5. DISCUSIÓN

Aunque se ha objetivado una disminución en la mortalidad por EC en los países desarrollados^{5,6,10,12}, la CI continúa siendo la primera causa de muerte en el mundo¹ con un importante impacto en el ámbito socioeconómico¹⁷⁻²².

Este descenso en la tasa de mortalidad es debido, entre otros factores, al cambio en la presentación del IAM⁵, ya que se ha observado una reducción en la incidencia del SCACEST^{14,34,67,69}. En nuestra experiencia, la incidencia anual/100.000 habitantes está próxima al 29,6% observada por Vázquez y cols.⁶⁹ y muy por debajo de la tasa media europea y española comunicada por Widimsky y cols.⁶⁸.

Sin duda, la implementación de estrategias diagnósticas y terapéuticas en el IAM²³⁻²⁸ han condicionado una evolución temporal favorable en cuanto a las tasas de morbimortalidad^{11-13,29-37}. En nuestro análisis, la mortalidad global a los seis meses fue del 2,1%, inferior a la recogida en otros estudios españoles como el MASCARA¹¹ o el DIOCLES¹³.

Acorde con la bibliografía consultada en nuestro país^{11-13,69}, el IAMCEST es más frecuente en el varón, en torno al 75%, y con una edad próxima a los 65 años, datos que coinciden con lo observado en nuestro análisis.

La exposición a los FRCV modificables está presente en la EC en un elevado número de pacientes^{81,85}. La presencia de FRCV presentó una carga importante en nuestra experiencia, un 97,9%, por encima de la bibliografía analizada. Igualmente, la HTA, la dislipemia y el tabaquismo fueron los FRCV más frecuentes, aunque con una incidencia por encima del 60%, superior a trabajos consultados, y una incidencia en rango de DM del 33,7%^{11-13,19,69}.

Sin embargo, aún se está lejos de conseguir unos resultados aceptables en la evolución de estos pacientes ya que uno de los problemas acuciantes de las enfermedades crónicas en general y, en nuestro caso la EC, es que aproximadamente un 50% de los enfermos deciden abandonar tanto el tratamiento prescrito como los cambios propuestos en sus hábitos de vida, con el consecuente impacto en materia de salud y en el gasto económico⁵¹⁻⁶⁰.

El primer objetivo del presente trabajo era conocer el estado de la prescripción farmacológica en nuestra serie de pacientes analizados. Determinados autores han podido comprobar un aumento temporal significativo en las tasas de prescripción en la CI^{33,166}, en el SCA^{32,37} y en el IAMCEST^{12,30,34,35}. A diferencia de Hu y cols.³⁷ y Fox y cols.³⁰, no hemos comprobado una tendencia temporal anual significativa. Sin embargo, hemos observado esta tendencia para todos los grupos terapéuticos, que pasa a ser significativa en la prescripción de doble antiagregación, betabloqueantes y estatinas cuando se compara el grupo de pacientes ingresados en el periodo 2008-10 con respecto a los ingresados en 2011-13. No fue significativa para iSRA, probablemente, porque la prescripción viene limitada por una peor tolerancia y por no considerarse obligatoria en todos los pacientes por las guías de la ESC²⁷. También hemos objetivado un aumento significativo en la prescripción completa en los primeros 30 días tras el alta hospitalaria, que pasó del 63% en el primer periodo al 77,5% en el segundo, lo que confirma un mejor manejo en el tratamiento de los pacientes diagnosticados de IAMCEST en nuestro medio, hecho observado por los autores antes citados^{12,30,32-35,37,166}.

Si analizamos y comparamos las tasas de prescripción tras el alta hospitalaria de nuestra serie con estudios dedicados exclusivamente a la prescripción durante el ingreso o tras el alta^{30,32-35,37,161}, o en el contexto de la adherencia o de la persistencia farmacológica postIAM^{160,162,163,165,170-174}, éstas se encuentran en el rango alto de las series analizadas. Estos resultados son, igualmente, consistentes con los descritos en estudios realizados en nuestro país^{11-13,19,166-169}.

Si se tienen en cuenta aquellos trabajos realizados a partir del año 2000, en relación a la prescripción de antiagregantes plaquetarios, el AAS fue el más indicado, oscilando entre el 81,9%³⁷ y el 99,4%¹⁷⁰, en nuestra experiencia fue del 97,6%. La prescripción de otros antiagregantes, principalmente clopidogrel, estuvo comprendida entre el 28%¹² y el 99,8% en el trabajo de Auer y cols.¹⁷⁰. En nuestra serie la prescripción de clopidogrel fue del 82,6%, otros ADPRi en un 9,7% y anticoagulantes orales en un 2,8%. La literatura consultada, salvo excepciones, apenas hace referencia al concepto de doble antiagregación plaquetaria. El estudio MASCARA¹¹ refiere una doble antiagregación en SCACEST del 50,9% y Arós y cols.¹² del 58,4%, mientras que en nuestra experiencia fue del 93,6%.

La tasa de prescripción de betabloqueantes en nuestro estudio fue del 84,5%. Según la literatura consultada, la prescripción oscila entre el 45,4%³⁷ y el 96%¹⁷³. En nuestro país, el rango estuvo comprendido entre el 56,7%¹² y el 88%^{13,168}. En cuanto a la prescripción de ACA, en nuestra serie fue del 1,2%, inferior a lo comunicado en el estudio DIOCLES¹³ y por Bi y cols.¹⁶².

Con respecto a la prescripción de fármacos con acción sobre el sistema renina-angiotensina, en nuestra experiencia la prescripción fue del 86,3%, dentro del rango de las publicaciones extranjeras, que varió entre el 46,7%³⁷ y el 96,6%¹⁷⁰, y por encima de las series españolas que osciló entre el 46,2% en la revisión llevada a cabo por Arós y cols.¹² y el 79,3% comunicado en el estudio DIOCLES¹³.

En cuanto a la prescripción de estatinas, según la literatura consultada, ésta osciló entre 57,7%³⁷ y 98%¹⁷⁰. En nuestro país, el rango estuvo comprendido entre el 45,4%, recogido por Arós y cols.¹² y el 96,3% por el estudio DIOCLES¹³. En nuestro caso, la prescripción de estatinas, 95,8%, estuvo en el rango alto de lo comunicado tanto en nuestro medio como en la literatura extranjera.

En nuestra serie, la prescripción conjunta de los cuatro grupos terapéuticos recomendados se objetivó en 417 pacientes, 72,4%, tasa mayor que la comunicada por otros autores. Bramlage y cols.¹⁶¹ refieren una prescripción del 46,2%, Bi y cols.¹⁶² del 47,7% y Hu y cols.³⁷ una tasa inferior, 42,8%. Tra y cols.¹⁶⁴, en una revisión del informe de alta en 13 hospitales holandeses, comprueban una prescripción completa con doble antiagregación plaquetaria en un 49,1%, oscilando entre el 28,2% y el 59%, según los centros revisados. En nuestra experiencia, la prescripción completa fue del 69,8%.

Cuando se analizó la prescripción desde la perspectiva de tres grupos de fármacos, Ho y cols.¹⁶⁰ comprobaron la asociación de antiagregantes, betabloqueantes y estatinas en el 70,2% de los pacientes incluidos en su estudio, siendo en nuestra experiencia del 81,6%. Cuando la asociación fue antiagregantes, iSRA y estatinas, Oliveras Vilà y cols.¹⁶⁸ la utilizaron en un 53,9% y Ferreira y cols.¹⁶⁹ en un 53,3%. En nuestra experiencia esta asociación se observó en 446 pacientes, 83,5%. Por último, Ali y cols.¹⁷¹ comunicaron una prescripción de tres o más grupos de fármacos en el 90,1% de su serie. En nuestra experiencia 547 pacientes, 95%, generaron una prescripción de al menos tres fármacos.

Múltiples factores han sido analizados con el fin de determinar su impacto en la prescripción con resultados, en ocasiones, contradictorios. En cuanto a los factores que pueden condicionar la prescripción completa, se ha relacionado favorablemente con pacientes jóvenes, varones, con antecedentes de tabaquismo, HTA, dislipemia y bypass coronario¹⁶¹, con pacientes varones de edad avanzada, alto nivel educativo, nivel alto de ingresos, cobertura sanitaria, atención en hospitales terciarios, ICP, HTA, dislipemia y tabaquismo¹⁶², y con pacientes hipertensos, con una FEVI < 45% y el estar incluido en un ensayo clínico¹⁶⁹. Por el contrario, la prescripción incompleta se ha relacionado con antecedentes de ictus y AP¹⁶¹, con SCASEST, con bypass coronario, con mujeres de edad avanzada¹⁶⁴ y en pacientes con insuficiencia renal¹⁶⁹.

En nuestra experiencia, la prescripción completa con doble antiagregación plaquetaria se asoció favorablemente con pacientes hipertensos o en aquellos sometidos a ICP. Una posible explicación a la presencia de HTA como factor predisponente a la prescripción es que ésta se basa en la presencia de factores de riesgo según valores umbral, en lugar de evaluar el riesgo absoluto en el paciente¹⁶². Contrariamente, fue menor en los pacientes con EPOC y en aquellos que a su ingreso presentaron bradicardia o bloqueo AV, probablemente, por tratarse de contraindicaciones relativas o absolutas a determinados grupos de fármacos, especialmente los betabloqueantes, que son a su vez el grupo con una menor tasa de prescripción y con un mayor porcentaje de no prescripción justificada en el informe de alta. Todas estas variables entraron en regresión en el análisis multivariante. En el análisis univariante también la prescripción fue significativamente menor en las mujeres, en los pacientes asmáticos, en los que a su ingreso presentaron insuficiencia cardíaca y en los de edad ≥ 65 años.

Auer y cols.¹⁷⁰, en un estudio prospectivo constataron un aumento en el cumplimiento de las recomendaciones de las guías clínicas cuando se tuvieron en cuenta las razones oportunas para la no prescripción terapéutica, pero con una ligera diferencia en la distribución de los motivos. En este sentido, según estos autores, la tasa de prescripción en el informe de alta hospitalaria para AAS aumentó cuando se tuvieron en cuenta las contraindicaciones o la prescripción de anticoagulantes. En nuestro caso, aumentó principalmente por estos mismos motivos y por la posterior prescripción dentro

de los primeros 30 días postalta. Igualmente, la prescripción de betabloqueantes aumentó sobre todo por la presencia de bradicardia y su posterior prescripción, y en nuestra experiencia, principalmente, por la presencia de EPOC/asma, de bloqueo AV, de hipotensión, de bradicardia y por su posterior prescripción. La prescripción de iSRA se incrementó por fallo renal y un inicio posterior en el trabajo de Auer y cols.¹⁷⁰, mientras que en nuestro estudio se detectó un aumento por prescripción posterior, por hipotensión y por fallo renal. Para las estatinas el aumento observado en ambos estudios se produjo mayoritariamente por intolerancia y por su posterior inicio, respectivamente.

En nuestro caso las tasas de prescripción justificada son discretamente menores que las aportadas por Auer y cols.¹⁷⁰. Este hecho podría explicarse por tratarse de un trabajo retrospectivo y porque las razones clínicas que pudieran justificar la no prescripción farmacológica se obtuvieron exclusivamente del informe de alta hospitalaria, sin analizar la evolución clínica durante el ingreso en la historia clínica.

A pesar de que la EPOC y el asma aparecen como factores condicionantes negativos de la prescripción con un carácter significativo, la bibliografía consultada establece como seguro el uso de betabloqueantes cardiosselectivos a dosis bajas¹¹⁷⁻¹²¹ o ACA como alternativa^{23,25,27}. El uso de otros fármacos diferentes como la ivabradina, actualmente no queda recogido en la ficha técnica ni existen recomendaciones al respecto en las guías de práctica clínica del IAMCEST.

En cuanto a la prescripción completa con doble antiagregación plaquetaria, cuando la contraindicación fue tomada en cuenta, Tra y cols.¹⁶⁴ objetivaron un aumento del 20%, por lo que la prescripción completa quedó establecida entre un 42,1% y el 87%, según el hospital analizado. En nuestra experiencia, cuando la contraindicación estaba documentada, el aumento fue más discreto, 5,6%, quedando establecida la prescripción completa en el 70,5%.

Más allá de la no prescripción justificada, múltiples son los estudios publicados sobre la falta de intervención por parte de los profesionales sanitarios a pesar de existir un problema de salud, conocido como inercia terapéutica²¹⁰. En el caso de las ECV se han establecido como factores que condicionan esta falta de intervención la coexistencia de FRCV, principalmente DM y AP²¹¹. Por ello, la presencia de estos factores, junto a aquellos

que condicionan una falta de prescripción tras el alta hospitalaria, debería tenerse en cuenta para asegurar un correcto manejo de estos pacientes.

A modo de resumen, podemos concluir que las tasas de prescripción en nuestra serie se encuentran en un rango alto con respecto a los trabajos consultados, tanto en el análisis según principio activo como con respecto a la prescripción de los cuatro grupos de fármacos, objetivándose una tendencia temporal hacia una mayor prescripción. A pesar de ello, aún existen factores limitantes de la prescripción a tener en cuenta en el manejo actual del paciente con IAMCEST tipo 1.

El siguiente objetivo de nuestro estudio fue valorar la adherencia farmacológica en el IAMCEST. Paralelamente a la prescripción, la adherencia al tratamiento postIAM también ha mejorado sustancialmente con el tiempo. Sin embargo, y sobre todo la adherencia secundaria, continúa siendo subóptima especialmente a largo plazo^{179,187}. En este sentido, es importante recordar la estrecha relación existente entre la no adherencia terapéutica y el aumento de la morbilidad postIAM³⁸⁻⁵⁰.

Es muy escasa la literatura dedicada a la adherencia primaria en el IAM^{39,183,194}. Desde una perspectiva global, en pacientes con patología crónica no es despreciable el número de pacientes que no retira la medicación prescrita tras una consulta médica o tras ser dado de alta hospitalaria, estimado en un 24% por Fisher y cols.¹⁹³, cifra en consonancia con el 21% comunicado por Jackevicius y cols.³⁹ en una amplia serie de pacientes tras el alta hospitalaria por IAM. En nuestro estudio sólo 62 prescripciones, 2,3%, no fueron retiradas.

En la experiencia de Gislason y cols.¹⁹⁴, Jackevicius y cols.³⁹ y Lauffenburger y cols.¹⁸³, las tasas de adherencia primaria para antiagregantes estuvieron en torno al 50%, las de betabloqueantes oscilaron entre el 58,3% y el 89,4%, entre el 29,1% y el 94,1% para iSRA y entre el 33,5 y el 90,6% para estatinas. En nuestra serie fueron superiores, 97,7%, 97,9%, 96,4% y 97,9%, respectivamente, siendo la tasa de adherencia primaria a los cuatro grupos terapéuticos del 98,3% y al menos a tres grupos del 98%. En relación a la doble antiagregación no se han encontrado estudios donde se evalúe la tasa de adherencia primaria completa que permitan comparar con nuestra experiencia, que fue del 94,5%.

El único autor que ha valorado la tendencia temporal en las tasas de adherencia primaria es Gislason y cols.¹⁹⁴, encontrando un aumento significativo en todos los grupos terapéuticos a lo largo de siete años de estudio. La adherencia primaria a antiagregantes, betabloqueantes, iSRA y estatinas se mantuvo estable, independientemente del periodo de observación. Por el contrario, la adherencia a doble antiagregación plaquetaria aumentó significativamente en los pacientes ingresados en el periodo 2011-13, lo que condicionó que la adherencia completa aumentara significativamente en este periodo, pasando del 93,7% en el primer periodo al 95,2% en el segundo.

Entre los factores condicionantes de la adherencia primaria completa, en relación a los pacientes con prescripción completa, la adherencia fue menor, en el análisis multivariante de regresión logística, en los pacientes con antecedentes cardiológicos o neurológicos, mientras que fue mayor en los pacientes pensionistas. En el análisis univariante también fue menor en los pacientes con antecedentes psiquiátricos o en los que previamente llevaban tratamiento con betabloqueantes. Resulta paradójico que el tratamiento previo con betabloqueantes condicione una menor adherencia completa. Este hecho también fue observado, junto con el tratamiento previo con iSRA, en la adherencia primaria a betabloqueantes o el tratamiento previo con iSRA en la adherencia a este grupo terapéutico. Esta observación podría explicarse porque el paciente dispusiera previamente de esta medicación en su domicilio y no recogiera la primera dispensación dentro de los primeros 30 días tras el alta hospitalaria, explicación también válida para los pacientes con antecedentes cardiológicos. Lauffenburger y cols.¹⁸³ comprobaron una menor adherencia primaria en las mujeres, hecho observado en nuestra serie con respecto exclusivamente a las estatinas. En el caso de Jackevicius y cols.³⁹ también aparece como factor proadherente los pacientes con bajos ingresos económicos con copago reducido, situación que se podría equiparar con nuestros pacientes pensionistas. Otros factores como la edad avanzada, la ICP o la insuficiencia cardiaca han condicionado la no adherencia^{39,194}, hecho no objetivado en nuestro estudio.

En cuanto a la morbimortalidad, Jackevicius y cols.³⁹ comprobaron que los pacientes que no retiraron ningún medicamento tuvieron una mortalidad global significativamente mayor durante el primer año de seguimiento que los pacientes que

cumplimentaron correctamente el tratamiento dentro de los 120 días postalta. Igualmente, la adherencia completa determinó un mejor pronóstico que los pacientes que retiraron algún fármaco. Nuestros resultados coinciden en buena medida con estos autores. En nuestra experiencia, la incidencia acumulativa de mortalidad fue menor en los pacientes con adherencia primaria a cada grupo terapéutico, en los pacientes con adherencia completa y cuando la adherencia fue igual o mayor a tres grupos de fármacos. En el análisis multivariante, coinciden con el estudio de Jackevicius y cols.³⁹ como variables pronósticas independientes la edad del paciente, la insuficiencia cardíaca y la adherencia incompleta. Respecto a la incidencia de objetivo primario, en nuestra serie de estudio fue significativamente menor en los pacientes con adherencia completa frente a la adherencia por debajo de tres fármacos, sin embargo, no entró en regresión en el análisis multivariante.

Según algunos autores antes citados^{39,194}, la falta de adherencia primaria podría estar relacionada con una intencionalidad por parte del paciente vinculada a sus valores y expectativas, como puede ser la creencia en la no necesidad de medicación, la ineficacia percibida de la terapia o un exceso en la complejidad del régimen, junto a la falta de autoconfianza. La recogida de la primera dispensación es una decisión del paciente muy importante y, en cierto modo, infravalorada. La mayoría de las primeras prescripciones se recogen durante las dos primeras semanas tras el alta, y cuanto mayor tiempo transcurre menor es la probabilidad de recogida de la medicación, por lo que sería de enorme interés aplicar programas específicos de información y seguimiento durante esta etapa con el fin de reducir el impacto en resultados de salud.

En nuestra experiencia, la reducción relativa de muerte durante el primer año postIAM en los pacientes con adherencia primaria completa se situó en torno a un 71% con respecto a los no adherentes. Igualmente la reducción relativa de objetivo primario fue aproximadamente de un 35% en los pacientes con adherencia a los cuatro grupos terapéuticos con respecto a los adherentes a 0-2 grupos.

Por todo ello, pese a que las tasas de adherencia primaria en nuestra experiencia son elevadas, se debería realizar un estrecho seguimiento en aquellos pacientes con un mayor riesgo de falta de adherencia primaria por su impacto en la morbilidad y mortalidad, ya que

aproximadamente uno de cada diez pacientes no es adherente al menos a tres grupos de fármacos.

En cuanto a la adherencia secundaria, hemos podido observar, con excepción de los iSRA, un aumento temporal en todos los grupos terapéuticos, que pasa a ser significativo cuando se compara el periodo de estudio 2008-10 frente al 2011-13, pero que se mantiene inferior al aumento en las tasas de prescripción total. Igualmente, este incremento también se objetivó en la adherencia completa, que aumentó del 44% al 55,7%, respectivamente, y del 63% al 75,7% en la adherencia a partir de tres grupos terapéuticos, lo que confirmaría lo comunicado por otros autores^{179,187}.

Sin embargo, la adherencia secundaria continúa siendo subóptima, sobre todo a largo plazo, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes abandonan el tratamiento⁵¹⁻⁶⁰, hecho también observado en nuestro estudio ya que durante el primer año postIAM fueron adherentes a los cuatro grupos terapéuticos prescritos conjuntamente sólo el 51% y el 74,3% al menos a tres, y durante todo el periodo de seguimiento el 49,7% y el 70%, respectivamente, limitado principalmente por la adherencia a iSRA y a antiagregantes.

No es fácil establecer un análisis comparativo de nuestros resultados con respecto a otros estudios ya que no existe un patrón de referencia estándar. Por ejemplo, la mayoría de autores utilizan la PDC para el cálculo de la adherencia, pero con diversidad de fórmulas aplicadas^{38,45-47,49,50,167,173,179,183}. No obstante, otros autores utilizan la MPR^{44,48,195} o bien como Kirchmayer y cols.¹⁷² que la definen como densidad de uso mediante el cociente entre el número de cajas dispensadas dividido por el tiempo de seguimiento. En nuestro caso hemos utilizado la PDC para estimar la adherencia por ser el parámetro más utilizado.

Igualmente, la mayoría de autores utilizan dosis reales para el cálculo de la adherencia, mientras que algunos estudios utilizan las DDD^{46,47,50,172,195} y esto puede infraestimar su valor. Nosotros hemos utilizado dosis reales prescritas electrónicamente con el objetivo de ajustarnos más a la práctica clínica real.

Independientemente del método utilizado para calcular la adherencia, no existe unanimidad a la hora de establecer el punto de corte que defina una correcta adherencia.

La mayoría de autores^{38,45,46,49,173,179,183} lo establecen en el 80%, si bien otros^{47,50,167,195} consideran que un paciente es adherente cuando es $\geq 75\%$. En nuestro estudio, se estableció el punto de corte para definir la adherencia secundaria en el 80% por tratarse del más extendido en la bibliografía.

Otro punto a tener en cuenta es el concepto de adherencia completa. Algunos autores la definen cuando el paciente es adherente a los cuatro grupos terapéuticos^{45,49}, otros cuando son adherentes a tres o más grupos durante el periodo de observación¹⁶⁷ o al menos durante el 50% de los días del periodo de seguimiento⁴⁶ o bien consideran la adherencia completa cuando la PDC $\geq 80\%$ es el resultado del promedio de la PDC de los distintos principios activos prescritos^{178,179}. En nuestro estudio, se consideró adherencia completa cuando la PDC fue $\geq 80\%$ en los cuatro grupos farmacoterapéuticos, pero teniendo en cuenta la doble antiagregación plaquetaria durante el primer año.

Además, el periodo de observación de los pacientes, como veremos posteriormente, varía considerablemente entre los autores consultados, así como la edad de los pacientes incluidos en los diferentes estudios y los tipos de copago establecidos.

En relación a los antiagregantes, algunos de los estudios plantean como limitación la imposibilidad de contabilizar la dispensación de AAS a dosis bajas a través de presentaciones publicitarias sin receta médica, situación que no se debería de reproducir en nuestro estudio por tratarse de medicamentos sujetos a prescripción médica.

Por último, en ninguno de los estudios se especifica si se ha tenido en cuenta la necesidad de doble antiagregación durante el primer año y, en caso de no producirse, como ha afectado al cálculo de la adherencia. En nuestro caso, se ha considerado como necesaria en todos los pacientes la cobertura durante los doce primeros meses tras el alta hospitalaria con dos fármacos antiagregantes. Tampoco se refleja la existencia y el cómputo de las recetas de papel realizadas mediante talonario manual, presentes en nuestro estudio en un volumen significativo, especialmente hasta el año 2012 en que se produce en el Departamento de Salud la implantación de la receta electrónica.

A los tres meses de seguimiento, la adherencia a antiagregantes en nuestra serie fue del 74,7%, del 86,3% en betabloqueantes, del 82,4% en iSRA y del 87,1% en estatinas,

en relación a la prescripción. Faridi y cols.¹⁷³ objetivaron unas tasas para los cuatro grupos terapéuticos sensiblemente inferiores, tanto en los pacientes que acudieron a la consulta antes de las seis semanas tras el alta, como en los revisados más allá de esa fecha.

Sanfélix Gimeno y cols.¹⁶⁷, durante un seguimiento de nueve meses, comprobaron una adherencia secundaria, PDC \geq 75%, a los antiagregantes del 69,9%, del 43,3% en betabloqueantes, del 45,4% en antagonistas de la angiotensina y del 58,8% en estatinas. La adherencia secundaria a tres o más fármacos fue del 47,6% y el 17,6% no alcanzó una PDC \geq 75% con ningún principio activo.

En nuestra experiencia, tras un año de seguimiento, la adherencia a antiagregantes fue del 67,6%, del 81,8% en betabloqueantes, del 76,2% en iSRA y del 84,4% en estatinas, siendo completa en el 51% y al menos a tres grupos en el 74,3%. En trabajos con un período de seguimiento igual, Choudhry y cols.⁴⁴ objetivaron unas tasas de adherencia, MPR \geq 80%, inferior al 50% en betabloqueantes, en iSRA y en estatinas, así como en la adherencia conjunta a los tres fármacos, tanto en pacientes con una cobertura usual como total. Kirchmayer y cols.¹⁷², salvo en antiagregantes, comprobaron una adherencia menor, sobre todo en betabloqueantes, que la obtenida en nuestra serie. Lauffenburger y cols.¹⁸³ comprobaron que a los 12 meses de seguimiento las tasas de adherencia también fueron menores que las observadas en nuestro estudio, 66%, 63% y 66% para betabloqueantes, iSRA y estatinas, respectivamente. Tasas de adherencia sensiblemente inferiores a nuestros resultados también han sido aportadas por Faridi y cols.¹⁷³ y Choudhry y cols.¹⁷⁹, en pacientes con un seguimiento de un año.

En estudios con periodos de seguimiento más largo, las tasas de adherencia secundaria fueron muy variables según los autores consultados^{38,45-47,49,50,195}. El periodo de observación osciló entre los 628 días¹⁹⁵ y los 4,53 años⁴⁹. La adherencia a los antiagregantes varió entre el 21,8%⁴⁶ y el 81,7%⁴⁵, a los betabloqueantes entre el 9,4%⁴⁶ y el 71,2%³⁸, a los iSRA entre el 45,6%⁴⁶ y el 78,4%³⁸ y a las estatinas entre el 33,8%⁵⁰ y el 76%⁴⁵. En nuestra experiencia, con una mediana de seguimiento de 44,7 meses, las tasas de adherencia secundaria fueron del 74% en antiagregantes, del 76,6% en betabloqueantes, del 67% en iSRA y del 76% en estatinas. En los trabajos antes citados, la adherencia completa a los cuatro grupos terapéuticos osciló entre el 6,2%⁵⁰ y el 50%⁴⁵, y la

adherencia a tres o más grupos entre el 27,2%⁵⁰ y el 63%¹⁹⁵. En nuestra serie el 49,7% mostraron una adherencia completa y el 70% al menos a tres grupos farmacoterapéuticos.

A modo de conclusión, aunque nuestros resultados se encuentran en un rango alto con respecto a la literatura consultada, las tasas de adherencia secundaria podemos considerarlas como subóptimas, en consonancia con otros autores^{179,187}. Queda de manifiesto que, en nuestro medio, aproximadamente la mitad de los pacientes que han padecido un IAM no son adherentes al tratamiento farmacológico completo recomendado, problema preocupante y persistente en estos pacientes por el consecuente impacto en la morbimortalidad posterior⁵¹⁻⁶⁰.

Múltiples han sido los factores relacionados con la adherencia farmacológica secundaria postIAM en relación a los pacientes con una prescripción completa durante todo el periodo de estudio. El género es uno de los más estudiados, y con resultados contradictorios. La mayoría de autores consultados han observado una menor adherencia en las mujeres en todos los grupos de fármacos recomendados^{38,46,47,172,195}, por el contrario, Choudhry y cols.¹⁷⁹ comprobaron una mayor adherencia a los betabloqueantes y a los iSRA, pero no a las estatinas. Sin embargo, este factor puede estar condicionado por otros como el origen étnico del paciente¹⁸³. En nuestra experiencia, el género no condicionó la adherencia secundaria.

Salvo excepciones^{38,167}, la mayoría de los trabajos consultados ponen de manifiesto que a mayor edad la adherencia es menor, sobre todo a partir de los 70 años^{45,46,50,172,195,198}. No obstante, este factor lleva asociado múltiples variables como el género, el nivel socioeconómico, la severidad del evento cardiovascular o la presencia de comorbilidades y, por tanto, su asociación con el grado de adherencia depende de las múltiples características de la población estudiada^{45,46,167,172}. En nuestro caso, la adherencia fue menor a los antiagregantes en los pacientes con una edad ≥ 65 años y mayor a los betabloqueantes.

La raza y el país de origen pueden condicionar la adherencia farmacológica^{179,181,183}. En nuestro medio, Sanfélix Gimeno y cols.¹⁶⁷ han comprobado una peor adherencia en los pacientes originarios de otros países. En nuestra serie, la nacionalidad fue una de las variables con un impacto importante ya que la adherencia a los betabloqueantes, a los

iSRA, a las estatinas y a los cuatro grupos farmacoterapéuticos fue menor en los pacientes extranjeros, tanto en el análisis univariante como multivariante. Este condicionante podría explicarse tanto por diferencias socioculturales como por factores de comunicación, de seguimiento y económicos, especialmente tras la aplicación del *Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones*, que pasa a excluir a los inmigrantes en situación ilegal, si bien es un tema complejo que requeriría de un análisis en mayor profundidad.

Aunque algún autor no ha objetivado impacto alguno del nivel socioeconómico del paciente en la adherencia¹⁷², un bajo nivel de ingresos se ha relacionado con una tasa de adherencia subóptima^{39,198}, incluso en pacientes incluidos en programas especiales de cobertura sanitaria completa por bajos recursos⁴⁵. El copago farmacéutico ha sido descrito como un factor con impacto negativo en la adherencia¹⁶⁷. Por el contrario, la mayor financiación a los costes de la prescripción se suele asociar con una mayor adherencia⁴⁴. En este sentido, Kulik y cols.⁴⁸ concluyen que la eliminación del copago en la medicación benefició la adherencia terapéutica postIAM, tanto en los pacientes sometidos a bypass coronario como no. En nuestra experiencia, esta variable también fue decisiva en la adherencia secundaria ya que la adherencia a los betabloqueantes/ACA, a los iSRA y a las estatinas fue mayor en los pacientes jubilados, y por tanto, con un abaratamiento en la aportación.

La presencia de FRCV ha sido estudiada como condicionante de la adherencia. Coincidimos con determinados autores en que la presencia de HTA o de dislipemia favoreció la adherencia^{167,179}. En nuestra serie, la presencia de HTA favoreció la adherencia a los betabloqueantes y a las estatinas, y la dislipemia a antiagregantes, a estatinas y a la adherencia completa. La DM favoreció la adherencia a betabloqueantes y a iSRA, así como la obesidad a las estatinas, mientras que el tabaquismo se detectó como factor negativo para los betabloqueantes.

La coexistencia en estos pacientes de patologías crónicas como enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardíaca, ángor, fibrilación auricular, neoplasia, enfermedad renal, EPOC, ACV, AP, enfermedad de Alzheimer o de Parkinson, psicopatías,

drogadicción, alcoholismo, etc., se ha relacionado con una menor adherencia^{38,45,46,167,179,195,198,199}. En nuestra serie, la adherencia a las estatinas fue menor en los pacientes con antecedentes de alcoholismo, quizá por problemas de tolerancia y, por el contrario, fue mayor en pacientes con insuficiencia renal. La adherencia completa fue menor en los pacientes con diagnóstico de EPOC, patología que también limita la prescripción y adherencia primaria completa, como se ha visto previamente, y que podría explicarse por su relación con una posible “intolerancia” a betabloqueantes. Se trata, por tanto, de un grupo de pacientes que requiere un especial seguimiento (dosis, cardioselectividad, alternativas terapéuticas), por presentar una mayor morbilidad a corto y largo plazo junto a un riesgo importante de problemas con la prescripción y adherencia.

La realización de un bypass coronario o una ICP comporta resultados dispares en lo que a la adherencia farmacológica se refiere. En algunos casos condicionan una menor adherencia como han comunicado Choudhry y cols.¹⁷⁹ para los iSRA y estatinas, Ho y cols.³⁸ para los betabloqueantes e iSRA y Kulik y cols.⁴⁸ para los iSRA. Por el contrario, estos dos últimos autores han encontrado tasas favorables para estatinas y betabloqueantes. Otros autores han comprobado una mayor tasa de adherencia completa^{45,195}. Nuestros resultados confirman que la adherencia a los antiagregantes, betabloqueantes y a los cuatro grupos analizados conjuntamente fue mayor en los pacientes sometidos a una ICP, quizá por una mayor percepción de enfermedad al haberse sometido a una intervención durante el ingreso hospitalario.

Determinados trabajos han puesto de manifiesto que pacientes con tratamiento cardiológico previo fueron más adherentes tras sufrir un IAM^{45,195}. En nuestra serie, la adherencia a betabloqueantes o iSRA fue mayor en los pacientes con tratamiento previo a ambos principios activos, quizá por llevar dosis ya ajustadas y por presentar una menor probabilidad de intolerancia u otros efectos secundarios.

Como hemos comentado anteriormente, el abandono del tratamiento durante el primer año es un hecho frecuente^{184,188-190}, siendo este abandono más evidente durante los primeros seis meses^{191,192}. En nuestra serie, hemos observado un descenso progresivo pasando, por ejemplo, la adherencia completa de un 66,7% el primer mes postIAM a un

51% el primer año de seguimiento, a pesar de que la prescripción completa aumentó del 72,4% al 85,1%, respectivamente. La adherencia al menos a tres grupos farmacoterapéuticos también disminuyó del 81,3% al 74,3%, y la prescripción aumentó del 94,6% al 98,1%. En nuestra experiencia, el descenso progresivo en la adherencia secundaria durante el primer año postIAM podría justificar, al menos en parte, que el 41,6% de la mortalidad por motivos cardiológicos se produzca durante dicho periodo, 15 de 36 fallecimientos. Igualmente, durante todo el periodo de observación se objetivaron 117 casos de objetivo primario, 50 casos (42,7%) se contabilizaron durante el primer año.

La no adherencia secundaria conlleva un aumento en la morbimortalidad postIAM^{38,40-50}, acorde a los ensayos clínicos publicados con estos fármacos. En nuestra experiencia, partiendo del total de pacientes incluidos en el estudio, la adherencia secundaria según principio activo condicionó una menor incidencia de mortalidad, aunque sólo fue estadísticamente significativa cuando se analizó la adherencia a las estatinas. La adherencia completa también condicionó un mejor pronóstico. La reducción relativa de riesgo de mortalidad en los pacientes adherentes a los cuatro grupos terapéuticos está en torno a un 46% con respecto a los no adherentes. Esto mismo se observó con respecto al objetivo primario, siendo la reducción relativa de riesgo de aparición un 33% en los pacientes con adherencia completa. Por último, la adherencia secundaria según grupos de fármacos analizados, 0-2, tres y completa, se comportó como una variable independiente en el análisis multivariante del objetivo primario, junto con la edad del paciente y con antecedentes de AP.

Por todo ello, la adherencia secundaria debe ser un pilar fundamental durante el seguimiento, ya que, en nuestra serie, uno de cada tres pacientes incluidos en el estudio no es adherente al menos a tres grupos de fármacos durante todo el periodo de seguimiento, lo que se traduce en un aumento relativo de mortalidad a largo plazo del 52,7% y de la aparición de objetivo primario del 30% respecto a aquellos pacientes con adherencia secundaria completa.

Creemos de interés señalar que una diferencia importante de la utilización del análisis de incidencia acumulativa, con respecto a otros métodos de análisis de la evolución de los pacientes, es que nos permite conocer por separado el impacto en la

mortalidad determinada por la enfermedad que estamos analizando y el atribuido a la mortalidad por otra causa. En nuestro caso, la probabilidad de riesgo de muerte por ECV siempre fue superior a la mortalidad por otra causa, evento competitivo, durante todos los tramos de evolución cronológica.

En relación a las limitaciones del estudio, el cálculo de ambas adherencias se ha realizado a partir de ficheros de dispensación de las oficinas de farmacia y no en base a la toma real de medicamentos. Sin embargo, se ha observado una buena correlación, sensibilidad y especificidad con otros tipos de medidas como los autorecuentos, el conteo de comprimidos o los registros electrónicos^{167,183}. Así mismo, el cálculo de la adherencia secundaria se ha realizado en base a la aplicación de la fórmula de la PDC en lugar de utilizar como denominador el periodo con prescripción activa. Esto podría infraestimar la adherencia, dado que puede que el tratamiento no haya estado activo por problemas de tolerancia y/o contraindicaciones. Como elemento compensador se encuentran las tasas elevadas de prescripción, por encima del 90% durante todo el periodo de estudio. En relación a este tema, no se han tenido en cuenta aquellas situaciones clínicas o contraindicaciones que hayan surgido durante el periodo de seguimiento y que pudieran justificar la no prescripción/adherencia. Un ejemplo podría ser la presencia de hipotensión que limitara el uso de iSRA o broncoespasmo que limitara el uso de betabloqueantes. Son datos que no se podían facilitar de manera automática por parte de la Conselleria de Sanitat, que pese a su disponibilidad era difícil correlacionar con la prescripción/adherencia, o que su consulta en la historia clínica carecía de la agilidad suficiente como para ser viable. Otro factor limitante es que se desconocen las prescripciones en recetas de papel a partir de talonario manual que no se han recogido en la oficina de farmacia, ya que no existe registro para ello, y que ha podido sobrestimar la adherencia. Tampoco se ha encontrado referencia alguna a este problema en los artículos analizados. Así mismo, la aplicación del *Real Decreto-ley 16/2012* previamente citado, introdujo a mediados del 2012 la puesta en marcha de un copago farmacéutico en los pacientes pensionistas, hasta ese momento exentos de aportación económica en la prestación farmacéutica. El impacto de esta normativa como condicionante en la adherencia no lo hemos podido analizar en nuestra población por no disponer de los datos

necesarios, pese a que el factor activo/pensionista ha entrado en la regresión multivariante en la adherencia primaria y secundaria.

A modo de conclusión, todos los pacientes que han sufrido un IAM tipo 1 asociado a la presencia de aterosclerosis deben recibir tratamiento como prevención secundaria con el objetivo de reducir la morbilidad. La infraprescripción, la falta de adherencia y otros factores que dificulten la toma correcta de medicación, especialmente a nivel de la combinación de los cuatro grupos terapéuticos, pueden condicionar la consecución de resultados en materia de salud en estos pacientes. En nuestra experiencia, las tasas de prescripción son óptimas, pero como afirma Choudhry y cols.⁵² es sólo parte de la batalla. La prevención secundaria en pacientes que han padecido un IAM precisa de una buena adherencia al tratamiento farmacológico, sobre todo a largo plazo. Hemos podido comprobar una adherencia primaria que podríamos calificar de óptima, sin embargo, hemos observado, al igual que muchos autores, que sólo la mitad de los pacientes continúan siendo adherentes al tratamiento completo a largo plazo. El conocimiento de estos resultados y su aplicación en la práctica clínica diaria en el Departamento de Salud Valencia Clínico-Malvarrosa, podría permitir una mejora en la morbilidad de los pacientes con IAMCEST tipo 1, tanto a corto como a largo plazo.

Ciertamente, aún queda un largo camino por recorrer para alcanzar tasas aceptables de adherencia farmacológica, por lo que es necesario, desarrollar nuevas estrategias en intervención con el fin de implementar los resultados⁵². Como afirma Fuster⁵⁷, “lograr buenos cumplimiento y adherencia se parece más a una carrera de fondo que a una de velocidad, en la que además se necesita la dedicación de un equipo profesional multidisciplinario para llegar a la meta. Nos encontramos, por lo tanto, ante un reto clínico de gran relevancia que nos brinda la oportunidad de poner en marcha mecanismos encaminados a mejorar el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes crónicos y aumentar la eficiencia de nuestro sistema sanitario”.

6. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. Las tasas de prescripción tras el alta hospitalaria fueron óptimas y elevadas en relación a la bibliografía publicada y se observó un incremento durante el periodo de estudio de la prescripción completa. Dicha prescripción fue mayor en pacientes hipertensos y en los sometidos a intervención coronaria percutánea. Sin embargo, fue menor en mujeres, en pacientes a partir de 65 años y en pacientes con EPOC, asma, insuficiencia cardiaca, bradicardia o bloqueo AV.
2. La adherencia primaria fue óptima y elevada en comparación con los estudios publicados, con una tendencia temporal creciente. En cuanto a los factores que condicionaron la adherencia completa, ésta fue mayor en los pacientes pensionistas y menor en aquellos con antecedentes cardiovasculares, neurológicos, psiquiátricos o tratados previamente con betabloqueantes.
3. Aproximadamente, el 50% de los pacientes mantuvieron la adherencia completa a largo plazo, viéndose favorecida en aquellos con dislipemia o en los sometidos a intervención coronaria percutánea. Por el contrario, presentaron una menor adherencia los de nacionalidad extranjera o con antecedentes de EPOC. Se objetivó una tendencia temporal creciente en la adherencia secundaria completa.
4. El objetivo primario, muerte de origen cardiovascular o aparición de nuevo evento cardiovascular, se ve significativamente reducido en los pacientes con adherencia primaria y secundaria a tres o más grupos terapéuticos. Este hallazgo se confirma al analizar exclusivamente la mortalidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Las 10 causas principales de defunción en el mundo. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index2.html>. Consultado: 20/03/2017.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45.
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2016. Disponible en: http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf. Consultado: 22/12/2017.
4. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 2015. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np1005.pdf>. Consultado: 20/03/2017.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360.
6. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M, Leal J, Luengo Fernández R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology. Sophia Antipolis; p. 10-34.
7. Ferrières J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart*. 2004;90(1):107-11.
8. Masiá R, Pena A, Marrugat, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigator. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(11):705-15.
9. Dégano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernández Bergés DJ, Grau M, Marrugat J. Estabilidad de la placa aterosclerótica y la paradoja del sur de Europa. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(1):56-62.
10. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(11):988-96.
11. Ferreira González I, Permanyer Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(8):803-16.
12. Arós F, Heras M, Vila J, Ferreira González I, Permanyer Miralda G, Cuñat J, et al. Reducción de la mortalidad precoz y a 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(11):972-80.
13. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012 : estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(2):98-106.
14. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):139-44.

15. Sociedad Española de Cardiología. Informe de la salud cardiovascular en España en el contexto europeo. 2008. Disponible en: <http://www.secardiologia.es/images/stories/file/salud-cardiovascular-espana-europa>. Consultado: 20/02/2016.
16. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(6):472-81.
17. Leal J, Luengo Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1610-9.
18. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(3):495-503.
19. Sicras Mainar A, Fernández De Bobadilla J, Navarro Artieda R, Martín I, Varela Moreno C. Morbimortalidad y consumo de recursos asociados tras síndrome coronario agudo en una población española. *Rev Clin Esp*. 2011;211(11):560-71.
20. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernández R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels; p. 180-6.
21. Gènova Maleras R, Álvarez Martín E, Morant Ginestar C, Fernández de Larrea Baz N, Catalá López F. Measuring the burden of disease and injury in Spain using disability-adjusted life years: an updated and policy-oriented overview. *Public Health*. 2012;126(12):1024-31.
22. Fernández de Larrea Baz N, Morant Ginestar C, Catalá López F, Gènova Maleras R, Álvarez Martínez E. Años de vida ajustados por discapacidad perdidos por cardiopatía isquémica en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(11):968-75.
23. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. MI - secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Partial update of NICE CG48. Methods, evidence and recommendations. November 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340229>. Consultado: 29/10/2015.
24. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(23):2432-46.
25. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78–140.
26. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2012;126(7):875-910.

27. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom Lundqvist C, Borger M A, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(1):53.e1-e46.
28. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valmigli M, Andreotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(12):1125.e1-e64.
29. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109(6):745-9.
30. Fox K, Steg PG, Eagle K, Goodman SG, Anderson FA, Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2007;297(17):1892-900.
31. Rogers AM, Ramanath VS, Grzybowski M, Riba AL, Jani SM, Mehta R, et al. The association between guideline-based treatment instructions at the point of discharge and lower 1-year mortality in Medicare patients after acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) initiative in Michigan. *Am Heart J* 2007;154(3):461-9.
32. Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Mittleman MA, Levin R, Winkelmayr WC. Improvements in long-term mortality after myocardial infarction and increased use of cardiovascular drugs after discharge: a 10-year trend analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1247-54.
33. Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Witteman W, van der Velde G, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. *JAMA*. 2010;303(18):1841-7.
34. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124(1):40-7.
35. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin LC. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2011;305(16):1677-84.
36. Zeymer U, Jünger G, Bauer RZ, Bestehorn K, Senges J, Gitt A. Effects of a secondary prevention combination therapy with an aspirin, an ACE inhibitor and a statin on 1-year mortality of patients with acute myocardial infarction treated with a beta-blocker. Support for a polypill approach. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(8):1563-70.
37. Hu J, Xie Y, Shu Z, Yang W, Zhan S. Trends in the use of guideline-recommended medications and in-hospital mortality of patients with acute myocardial infarction in a chinese population. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0118777.
38. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008;155(4):772-9.

39. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(8):1028-36.
40. Boggon R, van Staa TP, Timmis A, Hemingway H, Ray KK, Begg A, et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction-a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J*. 2011;32(19):2376-86.
41. Allonen J, Nieminen MS, Lokki M, Parkkonen O, Vaara S, Perola M, et al. Mortality rate increases steeply with nonadherence to statin therapy in patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2012;35(11):E22-7.
42. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382(9906):1714-22.
43. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, Lee JL, Brennan TA, Reisman L, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J*. 2014;167(1):51-8.e5.
44. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, Antman EM, Schneeweiss S, Toscano M, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2088-97.
45. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, de Peretti C, Weill A, Ricordeau P, et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(6-7):367-75.
46. Kuepper-Nybelen J, Hellmich M, Abbas S, Ihle P, Griebenow R, Schubert I. Association of long-term adherence to evidence-based combination drug therapy after acute myocardial infarction with all-cause mortality. A prospective cohort study based on claims data. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(10):1451-60.
47. Kirchmayer U, Di Martino M, Agabiti N, Bauleo L, Fusco D, Belleudi V, et al. Effect of evidence-based drug therapy on long-term outcomes in patients discharged after myocardial infarction: a nested case-control study in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(6):649-57.
48. Kulik A, Desai NR, Shrank WH, Antman EM, Glynn RJ, Levin R, et al. Full prescription coverage versus usual prescription coverage after coronary artery bypass graft surgery. Analysis from the post-myocardial infarction Free Rx Event and Economic Evaluation (FREEE) randomized trial. *Circulation*. 2013;128(11 Suppl 1):S219-S25.
49. Hamood H, Hamood R, Green MS, Almog R. Effect of adherence to evidence-based therapy after acute myocardial infarction on all-cause mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(10):1093-104.
50. Lenzi J, Rucci P, Castaldini I, Protonotari A, Di Pasquale G, Di Martino M, et al. Does age modify the relationship between adherence to secondary prevention medications and mortality

after acute myocardial infarction?. A nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):243-50.

51. Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization. 2003. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>. Consultado: 21/05/2015.

52. Choudhry NK, Winkelmayer WC. Medication adherence after myocardial infarction: a long way left to go. *J Gen Intern Med*. 2008;23(2):216-8.

53. Maddox TM, Ho PM. Medication adherence and the patient with coronary artery disease: challenges for the practitioner. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(5):468-72.

54. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-35.

55. Baroletti S, Dell'Orfano H. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation*. 2010;121(12):1455-8.

56. Muntner P, Mann D, Wildman RP, Shimbo D, Fuster V, Woodward M. Projected impact of polypill use among US adults: medication use, cardiovascular risk reduction, and side effects. *Am Heart J*. 2011;161(4):719-25.

57. Fuster V. Un problema alarmante en prevención secundaria: bajo cumplimiento (estilo de vida) y baja adherencia (farmacológica). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(Suple 2):10-6.

58. Desai NR, Choudhry NK. Impediments to adherence to post myocardial infarction medications. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(1):322.

59. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Díaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2014;378(9798):1231-43.

60. Cheng K, Ingram N, Keenan J, Choudhry RP. Evidence of poor adherence to secondary prevention after acute coronary syndromes: possible remedies through the application of new technologies. *Open Heart*. 2015;2(1):e000166.

61. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(2):132.e1-e15.

62. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(2):173.e1-e55.

63. Crea F, Liuzzog G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):1-11.

64. Latour Pérez J, Cabello JB. Significado clínico del síndrome coronario agudo con elevación transitoria del segmento ST. *Med Intensiva*. 2011;35(5):267-9.

65. Roe MT, Parsons LS, Pollack CV, Canto JG, Barron HV, Every NR, et al. Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Inter Med*. 2005;165(14):1630-6.
66. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Hear J*. 2006;27(19):2285-93.
67. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2155-65.
68. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31(8):943-57.
69. Vázquez E, Quesada E, Fajardo A, Torres J, Padilla M, Alania EM. Diferencia en la incidencia de hospitalizaciones por infarto agudo de miocardio con elevación de ST en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(10):957-8.
70. Candell Riera J. Estratificación pronóstica tras infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(3):303-13.
71. Cabadés A, López Bescós L, Arós F, Loma Osorio A, Bosch X, Pabón P, et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto agudo de miocardio en España. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(10):767-75.
72. Arós F, Cuñat J, Loma Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(12):1165-73.
73. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985;53(4):363-73.
74. Badimón L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(1):60-74.
75. Bayod C, Villarroel MT, Pérez Lorenz JB, Puzo J. Arteriosclerosis. Factores de riesgo cardiovascular. *Medicine (Baltimore)*. 2013;11(40):2383-95.
76. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Röther J, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2318-26.
77. Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, Ostfeld AM, Kannel WB. Preexisting cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993;125(3):863-72.
78. Ferreira González I, Permanyer Miralda G, Heras M, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, et al. Pronóstico y manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad polivascular. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(9):1012-21.

79. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(2):184-95.
80. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345(18):1291-7.
81. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):299-310.
82. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease?. *B M J.* 1994;308(6925):367-72.
83. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective american studies. *Circulation.* 1989;79(1):8-15.
84. Serrano M, Madoz E, Ezpeleta I, San Julián B, Amézqueta C, Pérez Marco JA, et al. Abandono del tabaco y riesgo de nuevo infarto en pacientes coronarios: estudio de casos y controles anidado. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(5):445-51.
85. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Peterson ED, Frederick PD, French WJ, et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA.* 2011;306(19):2120-7.
86. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
87. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald P, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.
88. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(3):253-61.
89. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988;2(8607):349-60.
90. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López Sendón J, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. The CLARITY-TIMI 28 Investigators. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1179-89.
91. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607-21.
92. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. The TRITON-TIMI 38 Investigators. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15.

93. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. The PLATO Investigators. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
94. Moreno R. Seguimiento del tratamiento antiagregante tras la implantación de stent coronario. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2007;31(3):88-97.
95. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulant Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(23):1665-71.
96. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1084-9.
97. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSIC). The CLASSIC Investigators. *Circulation*. 2000;102(6):624-9.
98. Tran H, Metha SR, Eikelboom JW. Clinical update on the therapeutic use of clopidogrel: treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(4):379-87.
99. Berger PB. Results of the Ticlid or Plavix Post-Stents (TOPPS) trial: do they justify the switch from ticlopidine to clopidogrel after coronary stent placement?. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2000;1(2):83-7.
100. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. TRITON-TIMI 38 Investigators. *Lancet*. 2009;373(9665):723-31.
101. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. The PLATO Study Group. *Circulation*. 2010;122(21):2131-41.
102. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López Sendón J, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. *JAMA*. 2005;294(10):1224-32.
103. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(1):65-90.

104. Olsson G, Rehnqvist N, Sjögren A, Erhardt L, Lundman T. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(6):1428-37.
105. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1986;73(3):503-10.
106. Navarro-López F, Cosín J, Marrugat J, Guindo J, Bayes de Luna A. Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1993;72(17):1243-8.
107. Dargie H. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-90.
108. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, et al. Impact of beta blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Am J Cardiol*. 2013;111(4):457-64.
109. De Luca G, De Boer MJ, Ottervanger JP, Van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Impact of beta-blocker therapy at discharge on long-term mortality after primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):806-9.
110. Ozasa N, Kimura T, Morimoto T, Hou H, Tamura T, Shizuta S, et al. Lack of effect of oral beta-blocker therapy at discharge on long-term clinical outcomes of ST-segment elevation acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010;106(9):1225-33.
111. Schwartz PJ, Motolese M, Pollavini G, Lotto A, Ruberti U, Trazzi R. Prevention of sudden cardiac death after a first myocardial infarction by pharmacologic or surgical antiadrenergic interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1992;3(1):2-16.
112. Roqué F, Amuchastegui LM, López Morillos MA, Mon GA, Girotti AL, Drajer S, et al. Beneficial effects of timolol on infarct size and late ventricular tachycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76(3):610-7.
113. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Redondo-Diéguez A, Gonzáles-Ferreiro F, López-López A, Bouzas-Cruz N, et al. ¿En la era actual existe beneficio pronóstico del tratamiento con bloqueadores beta tras un síndrome coronario agudo con función sistólica conservada?. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(7):585-91.
114. Choo EH, Chang K, Ahn Y, Jeon DS, Lee JM, Kim DB, et al. Benefit of β -blocker treatment for patients with acute myocardial infarction and preserved systolic function after percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2014;100(6):492-9.
115. Hioki H, Motoki H, Izawa A, Kashima Y, Miura T, Ebisawa S, et al. Impact of oral beta-blocker therapy on mortality after primary percutaneous coronary intervention for Killip class 1 myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2016;31(5):687-93.
116. Konishi H, Miyauchi K, Kasai T, Tsuboi S, Ogita M, Naito R, et al. Long-term effect of β -blocker in ST-segment elevation myocardial infarction in patients with preserved left ventricular systolic function: a propensity analysis. *Heart Vessels*. 2016;31(4):441-8.

117. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235327>. Consultado: 20/01/2016.
118. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Inter Med.* 2010;170(10):880-7.
119. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *B M J.* 2011;342:d2549.
120. Quint JK, Herrett E, Bhaskaran K, Timmis A, Hemingway H, Wedzicha JA, et al. Effect of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *B M J.* 2013;347:f6650.
121. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Wood-Baker R. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519582>. Consultado: 20/01/2016.
122. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(12):1213-32.
123. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales?. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6:(Supl.C):10-24.
124. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet.* 1995;345(8951):669-85.
125. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13.634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study. *Lancet.* 1995;345(8951):686-7.
126. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1994;342(8906):1115-22.
127. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332(2):80-5.
128. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,001 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation.* 1998;97(22):2201-12.
129. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Rydén K, Wedel H. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the

Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med.* 1992;327(10):678-84.

130. Flather M, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murria G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9215):1575-81.

131. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé L, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.

132. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342(8875):821-28.

133. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(25):1670-6.

134. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-53.

135. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362(9386):782-8.

136. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2058-68.

137. Dickstein K, Kjekshus J, for the Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9335):752-60.

138. Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, Maggioni A, Rouleau J, Van De Werf, et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J.* 2000;140(5):727-50.

139. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, Reinhart KM, Talati R, Quercia R, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med.* 2009;151(12):861-71.

140. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. The Telmisartan

Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. *Lancet*. 2008;372(9644):1174-83.

141. Ong HT, Ong LM, Ho JJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin-receptor blockers (ARBs) in patients at high risk of cardiovascular events: a meta-analysis of 10 randomised placebo-controlled trials. *ISRN Cardiol*. 2013;478597.

142. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET Investigators. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.

143. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21.

144. Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R, Angioi M, Filippatos G, Vincent J, et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHESUS trial. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(11):1099-105.

145. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: metaanalysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.

146. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacol Res*. 2014;88:12-9.

147. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline CG 181: Lipid modification cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>. Consultado: 18/02/2015.

148. Briel M, Vale N, Schwartz GG, de Lemos JA, Colivicchi F, den Hartog FR, et al. Updated evidence on early statin therapy for acute coronary syndromes: meta-analysis of 18 randomized trials involving over 14.000 patients. *Int J Cardiol*. 2012;158(1):93-100.

149. Angeli A, Reboldi G, Mazzotta G, Garofoli M, Cerasa MF, Verdecchia P. Statins in acute coronary syndrome: very early initiation and benefits. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2012;6(4):163-74.

150. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.

151. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292(11):1307-16.

152. FDA Drug Safety Communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581>. Consultado: 18/02/2015.
153. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive vs moderate lipid lowering with statins after acute coronary síndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504.
154. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. *JAMA*. 2005;294(19):2437-45.
155. Pedersen TR, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, et al. Comparison of atorvastatin 80 mg/day versus simvastatin 20 to 40 mg/day on frequency of cardiovascular events late (five years) after acute myocardial infarction (from the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trial). *Am J Cardiol*. 2010;106(3):354-9.
156. Ray K, Cannon C, McCabe C, Cairns R, Tonkin A, Sacks F, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the Prove It-Timi 22 Trial. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405-10.
157. Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, Ramundo E, Verdecchia P. Very early initiation of statin therapy and mortality in patients with acute coronary syndrome. *Acute Card Care*. 2012;14(1):34-9.
158. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. IMPROVE-IT Investigators. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
159. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, Van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1753-64.
160. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Inter Med*. 2006;166(17):1842-7.
161. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, et al. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart*. 2010;96(8):604-9.
162. Bi Y, Gao R, Patel A, Su S, Gao W, Hu D, et al. Evidence-based medication use among Chinese patients with acute coronary syndromes at the time of hospital discharge and 1 year after hospitalization: results from the Clinical Pathways for Acute Coronary Syndromes in China (CPACS) study. *Am Heart J*. 2009;157(3):509-16.

163. Melloni C, Alexander KP, Ou FS, LaPointe NM, Roe MT, Newby LK, et al. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2009;104(2):175-81.
164. Tra J, van der Wulp I, Appelman Y, de Bruijne MC, Wagner C. Adherence to guidelines for the prescription of secondary prevention medication at hospital discharge after acute coronary syndrome: a multicentre study. *Neth Heart J.* 2015;23(4):214-21.
165. Mathews R, Wang TY, Honeycutt E, Henry TD, Zettler M, Chang M, et al. Persistence with secondary prevention medications after acute myocardial infarction: insights from the TRANSLATE-ACS study. *Am Heart J.* 2015;170(1):62-9.
166. Sanfélix G, Peiró S, Gosalbes Soler V, Cervera Casino P. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en España. Una aproximación desde los estudios observacionales. *Aten Primaria.* 2006;38(5):250-7.
167. Sanfélix Gimeno G, Peiró S, Ferreros I, Pérez Vicente R, Librero J, Catalá López F, et al. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(3):247-57.
168. Oliveras Vilà T, Ferrer Massot M, Curós Abadal A, Rueda Sobella F, Serra Flores J, Carrillo Suárez X, et al. Real-life use of the polypill components (ASA + ACEI + statins) after an acute coronary syndrome and long-term mortality. *Int J Cardiol.* 2014;177(1):209-10.
169. Ferreira González I, Carrillo X, Martí V, de la Torre Hernández JM, Baz JA, Navarro Manchón J, et al. Variabilidad interhospitalaria en la prescripción tras un síndrome coronario agudo: hallazgos del estudio ACDC. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(2):117-24.
170. Auer R, Gencer B, Räber L, Klingenberg R, Carballo S, Carballo D, et al. Quality of care after acute coronary syndromes in a prospective cohort with reasons for non-prescription of recommended medications. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e93147.
171. Ali RC, Melloni C, Ou FS, Schmader K, Ohman EM, Roe MT, et al. Age and persistent use of cardiovascular medication after acute coronary syndrome: results from medication applied and sustained over time. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(11):1990-6.
172. Kirchmayer U, Agabiti N, Belleudi V, Davoli M, Fusco D, Stafoggia M, et al. Socio-demographic differences in adherence to evidence-based drug therapy after hospital discharge from acute myocardial infarction: a population-based cohort study in Rome, Italy. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(1):37-44.
173. Faridi KF, Peterson ED, McCoy LA, Thomas L, Enriquez J, Wang TY. Timing of first postdischarge follow-up and medication adherence after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol.* 2016;1(2):147-55.
174. Urbinati S, Olivari Z, Gonzini L, Savonitto S, Farina R, Del Pinto M, et al. Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. The BLITZ-4 Registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(12):1548-56.

175. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(1):105-16.
176. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. An empirical basis for standardizing adherence measures derived from administrative claims data among diabetic patients. *Med Care*. 2008;46(11):1125-33.
177. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7-8):1280-8.
178. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:48.
179. Choudhry NK, Setoguchi S, Levin R, Winkelmayer WC, Shrank WH. Trends in adherence to secondary prevention medications in elderly post-myocardial infarction patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(12):1189-96.
180. Choudhry NK, Shrank WH, Levin RL, Lee JL, Jan SA, Brookhart MA, et al. Measuring concurrent adherence to multiple related medications. *Am J Manag Care*. 2009;15(7):457-64.
181. Kulik A, Shrank WH, Levin R, Choudhry NK. Adherence to statin therapy in elderly patients after hospitalization for coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2011;107(10):1409-14.
182. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):814-22.
183. Lauffenburger JC, Robinson JG, Oramasionwu C, Fang G. Racial/ethnic and gender gaps in the use of and adherence to evidence-based preventive therapies among elderly Medicare Part D beneficiaries after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2014;129(7):754-63.
184. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297(2):177-86.
185. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940-8.
186. Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, Domino ME, Carey TS, Sleath BL. Contrasting measures of adherence in the presence of simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. *Ann Pharmacother*. 2009;43(1):36-44.
187. Peterson ED, Shah BR, Parsons L, Pollack CV, French WJ, Canto JG, et al. Trends in quality of care for patients with acute myocardial infarction in the national registry of myocardial infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156(6):1045-55.
188. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288(4):462-7.

189. Tricoci P, Roe MT, Mulgund J, Newby LK, Smith SC, Pollack CV, et al. Clopidogrel to treat patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes after hospital discharge. *Arch Inter Med*. 2006;166(7):806-11.
190. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(2):203-12.
191. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002;288(4):455-61.
192. Kramer JM, Hammill B, Anstrom KJ, Fetterolf D, Snyder R, Charde JP, et al. National evaluation of adherence to beta-blocker therapy for 1 year after acute myocardial infarction in patients with commercial health insurance. *Am Heart J*. 2006;152(3):454.e1-8.
193. Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, Avorn J, Schneeweiss S, Hutchins D, et al. Trouble getting started: predictors of primary medication nonadherence. *Am J Med*. 2011;124:1081.e9-.e22.
194. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, Gadsbøll N, Buch P, Friberg J, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1153-8.
195. Di Martino M, Alagna M, Cappai G, Mataloni F, Lallo A, Perucci CA, et al. Adherence to evidence-based drug therapies after myocardial infarction: is geographic variation related to hospital of discharge or primary care providers?. A cross-classified multilevel design. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010926.
196. Akincigil A, Bowlblis JR, Levin C, Jan S, Patel M, Crystal S. Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2008;23(2):115-21.
197. Mathews R, Peterson ED, Honeycutt E, Chin CT, Effron MB, Zettler M, et al. Early medication nonadherence after acute myocardial infarction: insights into actionable opportunities from de treatment with ADP receptor inhibitors: longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome (TRASLATA-ACS) study. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):347-56.
198. Kassab Y, Hassan Y, Abd Aziz N, Ismail O, AbdulRazzaq H. Patients' adherence to secondary prevention pharmacotherapy after acute coronary syndromes. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(2):275-80.
199. Amar J, Ferrières J, Cambou JP, Amelineau E, Danchin N. Persistence of combination of evidence based medical therapy in patients with acute coronary syndromes. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(5):301-6.
200. Hassan Y, Kassab Y, Abd Aziz N, Akram H, Ismail O. The impact of pharmacist-initiated interventions in improving acute coronary syndrome secondary prevention pharmacotherapy prescribing upon discharge. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(2):97-100.
201. Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey EP, Fahdi IE, Bryson CL, Melnyk SD, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute

- coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(2):186-93.
202. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53(282):457-81.
203. Cox DR. Regression model and life tables. *J R Statist Soc.* 1972;34(2):187-220.
204. Pintilie M. Análisis de riesgos competitivos. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(7):599-605.
205. Gooley TA, Leisenring W, Crowley JA, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med.* 1999;18(6):665-706.
206. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94(446):496-509.
207. Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat.* 1988;16(3):1141-54.
208. *fStats*. Disponible en: <http://www.fstats.ucv.es>.
209. R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. Disponible en: <http://www.R-project.org/>.
210. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001;135(9):825-34.
211. Roa L, Monreal M, Carmona JA, Aguilar E, Coll R, Suárez C. Inercia terapéutica en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular. Registro FRENA. *Med Clin (Barc).* 2010;134(2):57-63.